



Faculté des sciences
Département de chimie

Année 2013

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

**SYNTHESE DE NOUVEAUX CYCLOSULFAMIDES
CONTENANT LE MOTIF PHOSPHONATE.
ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

Option
Chimie organique appliquée

Par
M^{me}. CHERAIET-HESSAINIA Sihem

Soutenue le: Janvier 2013

DIRECTRICE DE THESE: Malika BERREDJEM Professeur Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

PRESIDENT:	N. AOUF	Professeur	Université d'Annaba
EXAMINATEURS:	M. ABDAOUI	Professeur	Université de Guelma
	A. GOUASMIA	Professeur	Université de Tébessa
	A. DJEROUROU	Professeur	Université d'Annaba
	L. SOUIKI	Maître de conférences. A	Université de Guelma

REMERCIEMENTS

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein du laboratoire de chimie Bioorganique de l'université Badji-Mokhtar d'Annaba.

*Je tiens tout particulièrement à exprimer ma reconnaissance au professeur **Malika BERREDJEM** ma directrice de thèse. Pour son attention, ses précieux conseils, ses recommandations et l'intérêt constant qu'elle a porté à ces recherches. Ainsi, ses qualités humaines et la confiance qu'elle m'a accordé ont constitué un appui important dans la réalisation de ce travail.*

*Je remercie également le professeur **Nour-Eddine AOUF** pour son accueil dans son laboratoire et pour toute l'aide qu'il m'a fourni pendant ces cinq années de recherche et qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse de doctorat. Qu'il reçoit ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*Je tiens aussi à remercier vivement **Mr. Abdelhafid DJEROUROU** professeur à l'université d'Annaba d'avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations.*

*J'adresse mes vifs remerciements au professeur **Abdelkrim GOUASMIA** de l'université de Tébessa pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury. Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je remercie également **Mr. Mohamed ABDAOUI** professeur à l'université de Guelma pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il soit assuré de mes hautes considérations.*

*Je suis très sensible à l'honneur que m'a accordé Madame **Linda SOUIKI** Maître de conférences à l'université de Guelma en acceptant de participer à ce jury. Qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance.*

*Mes remerciements vont également à Madame **Hadjira BERREDJEM**, Maître de Conférences à l'université d'Annaba pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats.*

J'adresse mes remerciements à mes collègues du laboratoire et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

En fin, ce travail n'aurait pu être réalisé sans la compétence des services communs des universités de Constantine et Paris 13 qui ont assuré l'enregistrement des spectres RMN, IR et SM. Qu'ils reçoivent ici l'expression de mes sincères remerciements.

Ces travaux ont été financés par :

- La direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

A mes très chers parents

A mon mari

A ma belle mère

A mon beau père

A mes frères et ma sœur

A mes belles sœurs et beaux frères

A toute ma famille

A tout mes amis

Résumé

L'association des sulfamides avec le motif phosphonate peut améliorer l'activité antibactérienne des sulfamides et cyclosulfamides.

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse des nouvelles séries de sulfamides symétriques et cyclocylfamides modifiés contenant le motif phosphonate.

La synthèse des sulfamides linéaires symétriques a été réalisée en une seule étape à partir de chlorure de sulfuryle, d'amines primaires ou d'halogénoalkyl amine.

Les composés linéaires préparés précédemment ont été utilisés comme précurseurs dans des réactions de cyclisation intra et intermoléculaires pour former des cyclosulfamides modifiés.

Nous avons synthétisé les bis-phosphonoalkyl-sulfamides et *N*-phosphonoalkyl-cyclosulfamides à partir des sulfamides symétriques et cyclocylfamides *N*-halogénoalkyle dans les conditions de la réaction de Michaelis-Arbuzov.

Les sulfamides et les cyclosulfamides préparés ont été testés sur deux souches bactériennes et ont montré une activité antibactérienne importante.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, RMN du proton et carbone 13 et spectroscopie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

Mots clé : chlorure de sulfuryle, sulfamides, cylosulfamides, cyclisation, phosphonate, réaction d'Arbuzov.

Abstract

The involvement of sulfamides with phosphonate moieties can improve the antibacterial activity of sulfamides and cyclosulfamides.

During this work, we were interested in the synthesis of novel modified symmetric sulfamides and cyclosulfamides containing phosphonate moiety.

The synthesis of symmetric linear sulfamides was achieved in one pot starting from sulfur chloride, primary amine or halogenoalkyl amine.

The linear compounds previously prepared were used as precursor in reactions of intra and intermolecular cyclization to produce modified cyclosulfamides.

We synthesized bis-phosphonoalkyl-sulfamide and *N*-phosphonoalkyl-cyclosulfamides starting from using symmetric sulfamides and *N*-halogenoalkyl cyclosulfamides under the conditions of Michaelis-Arbuzov reaction.

The prepared sulfamides and cyclosulfamides were tested on two bacterial strains and showed significant antibacterial activity.

The structure of all compounds was unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods infra-red, ^1H NMR, ^{13}C NMR, mass spectrometry.

Key word: sulfur chloride, sulfamides, cyclosulfamides, cyclisation, phosphonate, Arbuzov reaction.

ملخص

إن تجميع السيلفاميد مع الفوسفونات يحسن من النشاط ضد البكتيري للسيلفاميد و السيلفاميد الحلقي.

خلال هذا العمل قمنا باصطناع سلسلة جديدة من السيلفاميد المتناظر و السيلفاميد الحلقي الذي يحتوي على مجموعة الفوسفونات.

إن اصطناع السيلفاميد الخطي المتناظر يتم في مرحلة واحدة باستعمال الأمينات الأولية و الهالوجينوالكيل أمين مع كلور السيلفوريل.

المركبات الخطية المحضرة سابقا استعملت في تفاعل التحليق داخل الجزيئات و تفاعل التحليق ما بين المركبات لتشكيل حلقات السيلفاميد.

من جهة أخرى قمنا بتركيب ثنائي فوسفونوالكيل سيلفاميد و N- فوسفونوالكيل سيلفاميد حلقي باستعمال تفاعل Arbuzov.

تمت دراسة الفعالية البيولوجية للسيلفاميدات المحضرة حيث تبين وجود بهم نشاط مهم ضد البكتيريا.

تم الكشف عن المركبات المحضرة بالطرق الطيفية تقنية تحت الحمراء، الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C ، ^1H)، الطيفية الكتلية.

الكلمات الدالة: كلور السيلفوريل، سيلفاميد، سيلفاميد حلقي، تفاعل الحلقة، فوسفونات، تفاعل Arbuzov.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
1	Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides 83a-f	39
2	Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides symétriques 84a-d	45
3	Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides 85 et 86	48
4	Caractéristiques physico-chimiques des composés 115 et 116	70
5	Caractéristiques physico-chimiques des composés 117et 118	73
6	Liste des souches bactériennes utilisées	80
7	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des trois sulfamides	88
8	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des trois cyclosulfamides.	89
9	Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfamides 83a, 83b et 83c	91
10	Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des cyclosulfamides 84a, 84b et 84c	92

LISTE DES FIGURES

Figures	Titre	Page
1	Structures chimiques des sulfamides linéaires	3
2	Structures chimiques des sulfamides cycliques	4
3	Structures de nouveaux sulfamides et cyclosulfamides	4
4	Structures chimiques des molécules contenant le motif phosphonate	6
5	Structures des sulfamides utilisés en clinique	13
6	Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique	14
7	Hydrolyse de la Sulfasalazine 18 en Sulfapyridine 19 et en Acide 5-amino-salicylique 20	15
8	Structure de Sulfadiazine	16
9	Structure de Sulfafurazole	17
10	Structure de Sulfaméthizol	17
11	Structures des sulfamides cycliques inhibiteurs de la protéase du VIH-1	25
12	Structure des inhibiteurs de la sérine protéase	25
13	Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques	26
14	Sulfamide cyclique antidépresseur	26
15	Les cyclosulfamides diurétiques	27
16	Structure de Phosphate et Phosphonate	55
17	Structures chimiques des antiviraux contenant le motif phosphonate	57
18	Structure de Cidofovir	57
19	Structures chimiques des cyclopropyl-phosphonates	58
20	Structure chimique des trois molécules de sulfamides testées	81
21	Structure chimique des trois molécules de cyclosulfamides testées	81
22	Diamètre de la zone d'inhibition (20 mm) de la souche <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 par le Sulfamide 83a	85
23	Diamètre de la zone d'inhibition (20 mm) de la souche <i>Escherichia coli</i> 2 par le sulfamide 83b	85
24	Diamètre de la zone d'inhibition (21 mm) de la souche <i>Staphylococcus aureus</i> 2 par le sulfamide 83c	86
25	Diamètre de la zone d'inhibition (17 mm) de la souche <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 par le Cyclosulfamide 84a	86

26	Diamètre de la zone d'inhibition (16 mm) de la souche <i>Staphylococcus aureus</i> 2 par le Cyclosulfamide 84b	87
27	Diamètre de la zone d'inhibition (22mm) de la souche <i>Escherichia coli</i> 1 Cyclosulfamide 84c	87
28	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des Sulfamides 83a, 83b et 83c	88
29	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des Cyclosulfamides 84a, 84b et 84c	89
30	Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfamides 83a, 83b et 83c	91
31	Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des cyclosulfamides 84a, 84b et 84c	92

LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre de schéma	Page
1	Synthèse de sulfamide à partir d' α -aminoester	18
2	Synthèse de N-(2-aminocyclohexyl)-N'-[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide	19
3	Synthèse des analogues des carbamate sulfamides	20
4	Synthèse des pyrrolidinyl sulfamides	21
5	Synthèse des sulfamides pyrazolinique	22
6	Synthèse des sulfamides à partir d'oxazolidinone	22
7	Synthèse des acylsulfamides	23
8	Synthèse des 1,1'-sulfonyl bis-aziridines	23
9	Synthèse des sulfahydantoïnes	24
10	Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine	28
11	Synthèse des cyclosulfamides à partir de 2,3-diaminopyrazines	28
12	Synthèse des cyclosulfamides modifiés	29
13	Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxyde à partir d'aziridine	30
14	Synthèse des sulfamides cyclique à partir de chlorure de sulfuryle	31
15	Synthèse des N-hydroxycyclosulfamides	32
16	Synthèse des cyclosulfamides à six chaînons	33
17	Synthèse des tryptamines	33
18	Synthèse de 1,2-diaryléthanediamine	34
19	Synthèse de chloro-N-alkylsulfamoyle	37
20	Chloration des sulfoxydes	37
21	Synthèse des sulfamides symétriques	38
22	Synthèse des cyclosulfamides symétriques	44
23	Synthèse des cyclosulfamides dissymétriques	48
24	Réaction de Michaelis-Arbuzov	58
25	Mécanisme de la Réaction de Michaelis-Arbuzov	59
26	Réaction de Perkow	59
27	Mécanisme de la Réaction de Perkow	60
28	Synthèse des amidophosphonates	61
29	Synthèse de diisopropyl phosphonate pyrimidine.	61
30	Synthèse des β -hydrophosphonates	62

31	Synthèse des α -céto phosphonates	62
32	Synthèse des α -céto phosphonate-méthyl-2,2-dichloropropyle	63
33	Synthèse d'oxazolidinone phosphonate	63
34	Synthèse d'époxyphosphonate	64
35	Synthèse de diméthyl 5-tertbutyl-3-hydroxy-1H-pyrrole 2-phosphonate	64
36	Condensation d'amine primaire-aldehyde fonctionnalisé avec le phosphoryle	65
37	Synthèse des phosphonate bicycliques	65
38	Synthèse de triéthylphosphite	68
39	Addition de triéthylphosphite sur un dérivé halogéné	69
40	Synthèse des bis-phosphonoalkyl sulfamides	69
41	Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides	72
42	Mécanisme réactionnel proposé	73

LISTE DES ABREVIATIONS

Unités

C°	Degré Celsius
eq	Nombre d'équivalents grammes
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mol	Mole

Solvants et Substituants

ASA	Acide amino-salicylique
Al(OTf) ₃	Triflates d'aluminium
Bn	Benzyle
Boc	Tert-butoxycarbonyle
BuOH	Butanol
DBU	1,8-diazabicyclo [5-4-0] undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ICS	Isocynate de chlorosulfonyle
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
LiOH	Hydroxyde de lithium
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Methanol
Mo(CO) ₆	Molybdène(III) hexacarbonyle
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
PCl ₃	Trichlorure de phosphore

PCl ₅	Pentachlorophosphorane
[Pd (OAc) (P(O-tolyl) ₃) ₂	Palladiumsurtris-2-tolylphosphine Acétate
P(OEt) ₃	Triéthylphosphite
P(OMe) ₃	Triméthylphosphite
P(OiPr) ₃	Tri-isopropylphosphite
Pr	Propyle
Pt-Bu ₃ [HBF ₄]	Tri-tert-butylphosphine tetrafluorohydroborate
SO ₂ Cl ₂	Chlorure de sulfuryle
TBDMS	Tert-butyl-diméthylsilyle
<i>t</i> -BuLi	Tert-butyllithium
TEA	Triméthylamine
TFA	Trifluoroacide acétique
THF	Tétrahydrofuranne
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
11β-HSD1	11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1

D'autres abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince
IR	Infrarouge
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
J	Constante de couplage
R _f	Rapport frontal
T.a	Température Ambiante
F°	Point de fusion

SOMMAIRE

Introduction générale	1
PREMIERE PARTIE	10
Les sulfamides et les cyclosulfamides	
CHAPITRE -I-	
Aperçu bibliographique sur les sulfamides et les cyclosulfamides. Activité pharmacologique, synthèse et réactivité	11
I- Aperçu bibliographique sur l'activité pharmacologique des sulfamides	12
II- Aperçu bibliographique sur l'activité thérapeutique des sulfamides	14
II-1- Sulfamides a usage local	15
II-1-1- Effet local digestif	15
II-1-2- Effet local cutané	16
II-2- Sulfamides a usage systémique	16
II-2-1- Les sulfamides à usage ORL	16
II-2-2- Les sulfamides urinaires	17
III- Aperçu bibliographique sur la synthèse des sulfamides	18
III-1- A partir d' α -aminoester	18
III-2- A partir de 3,5-trifluorométhyl aniline	18
III-3- A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl	19
III-4- A partir d'amine	20
III-5- A partir de 2-chloroéthylchlorosulfonyl-carbamate	21
III-6- A partir d'oxazolidinone N-substitué	22
IV- Réactivité des sulfamides	23
IV-1- Accès aux composés acylés	23
IV-2- Accès aux bis-aziridines	23
IV-3- Accès aux sulfahydantoïnes	24
V- Aperçu bibliographique sur l'activité thérapeutique des cyclosulfamides	24
V-1- Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1	24
V-2- Inhibiteurs de norovirus et des enzymes protéolytiques d'élastase humaines de leucocyte	25
V-3- Antidépresseurs	26
V-4- Diurétiques	27
VI- Aperçu bibliographique sur la synthèse des cyclosulfamides	27

VI-1- Synthèse des cyclosulfamides à cinq chaînons	27
VI-1-1- A partir d'éthyl diamine	27
VI-1-2- A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	29
VI-1-3- A partir d'une aziridine	29
VI-2- Cyclosulfamides à six chaînons	30
VI-2-1- A partir de chlorure de sulfuryle	30
VI-2-2- A partir de 1,3-dibromopropane	31
VI-2-3- A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	32
VII- Réactivité des cyclosulfamides	33
VII-1- Synthèse de Tryptamine	33
VII-1- Synthèse de 1,2-diaryléthanediamine	34
Conclusion	34
CHAPITRE -II-	
Synthèse des bis (alkyl) sulfamides et cyclosulfamides symétriques et dissymétriques	35
I- Rappel bibliographique sur le chlorure de sulfuryle	36
I-1- Synthèse de chloro- <i>N</i> -alkylsulfamoyle	36
I-2- Chloration des sulfoxydes	37
II- Synthèse des cyclosulfamides symétriques et dissymétriques	37
II-1- Synthèse des sulfamides symétriques	38
II-1-1- Caractérisation	39
II-2- Cyclisation des sulfamides symétriques	44
II-2-1- Cyclisation intermoléculaire	44
II-2-1-1- Caractérisation spectrale	45
II-2-2- Cyclisation intramoléculaire	48
II-2-2-1- Caractérisation	49
Conclusion	52
DEUXIEME PARTIE	53
Les phosphonates	
CHAPITRE -I-	
Aperçu bibliographique sur les phosphonates	54
I- Aperçu bibliographique sur l'activité pharmacologique des phosphonates	55

II- Aperçu bibliographique sur la synthèse des composés contenant le motif phosphonate	58
II-1- La réaction d'Arbuzov	58
II-2- Synthèse des phosphonates	60
II-2-1- Synthèse des amidophosphonates	60
II-2-2- Synthèse de diisopropyl phosphonate pyrimidine	61
II-2-3- Synthèse des β -hydrophosphonates	62
II-2-4- Synthèse des α -céto-phosphonates	62
II-2-5- Synthèse des phosphonates contenant des cyclopropanes	62
II-2-6- Synthèse d'oxazolidinone phosphonate	63
III- Réactivité des phosphonates	64
III-1- Formation du cycle d'époxyde	64
III-2- Synthèse d'hydroxy-phosphonopyrrolidines	64
III-3- Condensation de chloroacétaldéhydephosphorylé avec le diaminofurazane	65
III-4- Synthèse des phosphonates bicycliques	65
Conclusion	66
CHAPITRE -II-	
Synthèse des bis phosphonoalkyl Sulfamides et <i>N</i> -phosphonoalkyl Cyclosulfamides	67
I- Le triéthylphosphite	68
II- Synthèse des bis-phosphonoalkyl sulfamides	69
II-1- Caractérisation	70
III- Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides	72
III-1- Caractérisation	73
Conclusion	76
TROISIEM PARTIE	77
Résultat et discution	
CHAPITRE -I-	
Evaluation bactérienne	78
I- Introduction	79
II- Evaluation de l'activité antibactérienne, <i>in vitro</i> , de trois molécules de sulfamide 83a, 83b, 83c et de trois molécules de cyclosulfamide 84a, 84b et 84c	80

II-1- Matériel biologique	80
II-1-1- Souches bactériennes	80
II-1-2- Molécules de sulfamide et de cyclosulfamide néosynthétisées	81
II -2- Méthodes	82
II-2-1- Détermination de la zone d'inhibition des sulfamides 83a, 83b et 83c et des cyclosulfamides 84a, 84b et 84c	82
II-2-2- Méthode de diffusion en milieu gélose	82
II-2-3- Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	83
II-2-4- Protocole expérimental	83
II-2-5- Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide)	84
III- Résultats	84
III-1- Mise en évidence de l'activité antibactérienne des trois molécules de sulfamide 83a, 83b et 83c et des trois molécules de cyclosulfamide 84a, 84b et 84c	84
III-1-1- Détermination de la zone d'inhibition des sulfamides et des cyclosulfamides	84
III-1-1-1- Cas des sulfamides	88
III-1-1-2- Cas des cyclosulfamides	89
III-1-2- Détermination de la CMI	90
III-1-2-1- Cas des sulfamides	90
III-1-2-2- Cas des cyclosulfamides	91
III-1-3- Détermination de la CMB	93
Conclusion	93
CHAPITRE -II-	
Protocole expérimentaux	94
Conclusion générale	108

PREAMBULE

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur de l'université d'Annaba, a fait l'objet de deux publications, une parue et l'autre est en cours :

1- Efficient Synthesis of Modified Sulfamides and Cyclosulfamides Containing Phosphonate Moieties.

Sihem Hessainia, Malika Berredjem, Souad Ouarna, Zinelaabidine Cheraïet, and Nour-Eddine Aouf. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2012**, 00, 1–7.

2- Efficient Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Cyclosulfamides.

Sihem Hessainia, Malika Berredjem, Fouzia Bouchareb, Imen Bechecker, Zinelaabidine Cheraïet, Nour-Eddine Aouf. Soumise au journal: *Chemistry of Heterocyclic compounds*.

Auteur : M^{me}. CHERAIET-HESSAINIA Sihem

Titre : Synthèse des nouveaux cyclosulfamides contenant le motif phosphonate.

Activité antibactérienne.

Spécialité : Chimie organique appliquée

Directrice de thèse: Pr. BERREDJEM Malika

Résumé :

L'association des sulfamides avec le motif phosphonate peut améliorer l'activité antibactérienne des sulfamides et cyclosulfamides.

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse des nouvelles séries de sulfamides symétriques et cyclocylfamides modifiés contenant le motif phosphonate.

La synthèse des sulfamides linéaires symétriques a été réalisée en une seule étape à partir de chlorure de sulfuryle, d'amines primaires ou d'halogénoalkyl amine.

Les composés linéaires préparés précédemment ont été utilisés comme précurseurs dans des réactions de cyclisation intra et intermoléculaires pour former des cyclosulfamides modifiés.

Nous avons synthétisé les bis-phosphonoalkyl-sulfamides et *N*-phosphonoalkyl-cyclosulfamides à partir des sulfamides symétriques et cyclocylfamides *N*-halogénoalkyle dans les conditions de la réaction d'Arbuzov.

Les sulfamides et les cyclosulfamides préparés ont été testés sur deux souches bactériennes et ont montré une activité antibactérienne importante.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, RMN du proton et carbone 13 et spectroscopie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

Mots clé : chlorure de sulfuryle, sulfamides, cylosulfamides, cyclisation, phosphonate, réaction d'Arbuzov.



Introduction générale

Introduction générale :

Les « allergies » aux antibiotiques constituent une part importante de l'iatrogénie médicamenteuse. Tous les antibiotiques peuvent être mis en cause; les sulfamides antibactériens sont notamment responsables de fréquentes réactions cutanées. Les sulfamides antibactériens sont des molécules bactériostatiques qui agissent sur la synthèse bactérienne de l'acide folique. Cette classe d'antibiotiques est employée en thérapeutique pour lutter contre les infections.

Les sulfamides constituent une classe importante de composés pharmacologiques qui attirent l'attention de chercheurs organiciens et des pharmacologues par leurs propriétés pharmacologiques remarquables. A titre d'exemple, ils ont été utilisés contre plusieurs maladies telles que : Méningites¹, diabète² etc.....

Aussi, les sulfamides manifestent des activités biologiques multiples comme herbicides, inhibiteurs de la protéase aspartique du VIH-1^{3,4} et de la de sérine protéase⁵.

Vue l'importance des sulfamides sur le plan pharmacologique, beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés contenant le motif sulfamide NH-SO₂-NH car le groupement sulfone est le pivot de l'activité antibactérienne des sulfamides. Parmi ces composés, on peut mentionner les sulfamides (1) et (2) utilisant comme anticonvulsant⁶ et antiépileptique⁷ respectivement. (Fig. 1)

¹ Muraz, G., Chirle, H., Quéguine, Y. *Presse méd.* **1938**, 46, 1113.

² Wolffenbuttel B.H., *et al.* Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2000, 17, 40.

³ Kuang, R.; Venkataraman, R.; Ruan, S.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 539.

⁴ Groutas, W. C.; Kuang, R.; Ruan, S.; Epp, J. B.; Venkataraman, R.; Truong, T. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 661.

⁵ Groutas, W. C.; Kuang, R.; Venkataraman, R.; Epp, J. B.; Ruan, S.; Prakash, O. *Biochem.* **1977**, 36, 4739.

⁶ Gavernet, L.; Barrios, I. A.; SellaCavero, M.; Bruno-Blanch. L. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5604.

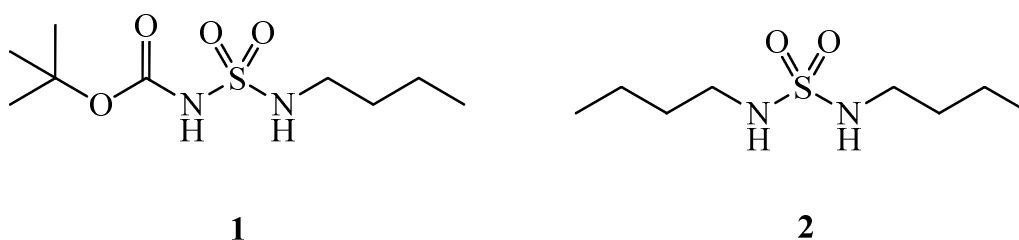


Figure 1 : Structures chimiques des sulfamides linéaires.

L'introduction du motif sulfamide dans des structures hétérocycliques permet de fournir des composés cycliques nommés cyclosulfamides.

Sur le plan pharmacologique, ces cyclosulfamides sont considérés comme des analogues sulfonés d'urées cycliques, ils ont été décrits dans la littérature en tant qu'agents diurétiques⁸, inhibiteurs potentiels de la protéase virale du VIH-1⁹ (**3**), antidépresseurs¹⁰, inhibiteurs de la transcriptase inverse¹¹ et de la serine protéase¹² (**4**). (**Fig. 2**)

⁷ Gavernet, L.; Dominguez-Cabrera, M. J.; Bruno-Blanch. L. E.; Estitu, G. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1556.

⁸ Goldstein, A.; Kalman, L. S. M. *Principles of Drug Action Pharmacology*. **1968**, 786.

⁹ Ax, A.; Joshi, A. A.; Orrling, K. M.; Vrang, L.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Karlén, A.; Larhed, M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4049.

¹⁰ Gianoti, D.; Giovani, V.; Sbraci, P.; Pastelini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Meli, A.; Dapporto, P.; Paoli, P.; *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

¹¹ Gianoti, D.; Giovani, V.; Nannicini, R.; Pastelini, V.; Bellarosa, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1461.

¹² Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem and Biophys.* **2008**, 475, 115.

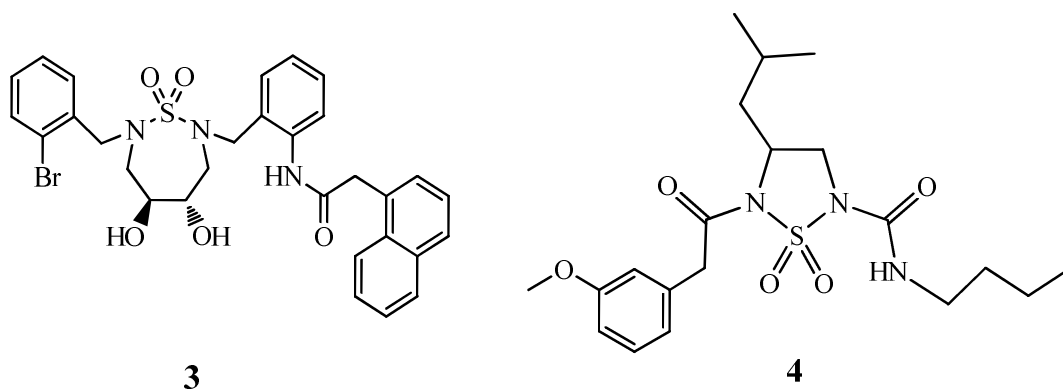
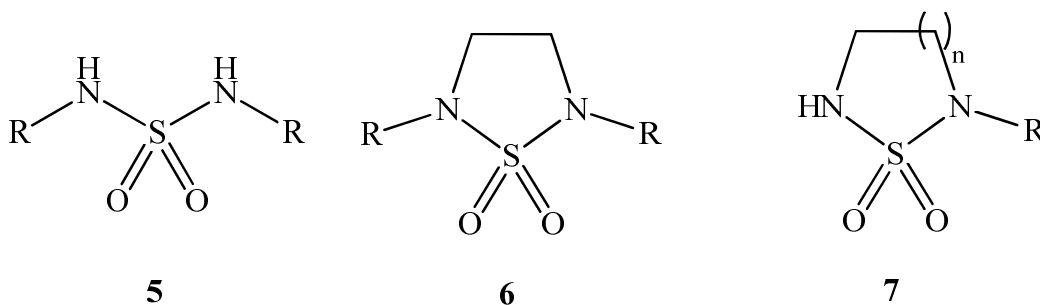


Figure 2 : Structures chimiques des sulfamides cycliques.

En outre, sur le plan chimique, ces cyclosulfamides ont suscité beaucoup d'intérêts en raison de leur réactivité, ils sont d'excellents intermédiaires pour l'accès à des analogues nucléosidiques utilisés en chimiothérapie antivirale¹³ et à des bétaines¹⁴.

Dans le cadre de recherche des nouveaux cyclosulfamides d'intérêt chimique et pharmacologique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux cyclosulfamides symétriques (**6**) et dissymétrique (**7**) à partir des sulfamides linéaires (**5**) dérivés d'amines primaires *via* une réaction de condensation par le dibromoéthane ou une réaction de cyclisation intramoléculeuse selon la nature de radical R de l'amine. (**Fig. 3**)



R=Bn, Pr, PhCHMe, C₆H₁₁, Cl-Et, Br-Pr

Figure 3 : Structures de nouveaux sulfamides et cyclosulfamides.

¹³ Dewynter, G.; Aouf, N. E.; Regainia, Z.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 993.

¹⁴ Gastro, J. L.; Matassa, V. G.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2289.

L'introduction du motif phosphonate sur les cyclosulfamides peut améliorer leur intérêt sur le plan chimique et pharmacologique.

La chimie du phosphore et du soufre sont devenue un axe de recherche important, particulièrement dans le domaine de pharmacochimie et l'agrochimie¹⁵. Ces composés sont largement utilisés dans les pesticides, les engrais et comme régulateur de la croissance des plantes¹⁶, ainsi qu'en médecine¹⁷.

Les molécules possédant le groupement phosphonate ont vu des applications entant qu'agents antiviraux¹⁸, antibiotiques¹⁹, agents antibactériens²⁰, neuroactif²¹, herbicides^{22,23}, fongicide²⁴ et anti-cancéreux²⁵.

Le motif phosphonate est situé dans une variété des biomolécules tels que : les acides nucléiques avec le pont phosphodiester²⁶ (8), protéines (9) et carbohydrates (10). (Fig. 4)

¹⁵ Ali, H. M.; Bull, A. *Toxicol.* **2000**, 65, 415.

¹⁶ a) Hannuemi, R.; Lauren, L.; Puolijoki, H. *Drugs Today.* **1991**, 27, 375. b) Kanis, J. A.; MoCloskey, E. V. *Calcium Metab. Prog. Basic Clin. Pharmacol.* **1990**, 4, 89.

¹⁷ Jones, S.; Selitsianos, D. *Tetrahedron Asymmetry.* **2005**, 16, 3128.

¹⁸ Snoeck, R.; Holy, A.; Dewolf, P. C.; Van Den Oord, J.; De Clercq, E.; Andrei, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 3356.

¹⁹ El-Gokha, A.; Maas, G. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2849-2857.

²⁰ Culioli, G.; Ortalo-Magne, A.; Daoudi, M.; Thomas-Guyon, H.; Valls, R.; Piovetti, L. *Phytochemistry.* **2004**, 65, 2063.

²¹ Ortalo-Magne, A.; Culioli, G.; Valls, R.; Pucci, B. *Phytochemistry.* **2005**, 66, 2316.

²² Matsuno-Yagi, A.; Hatefi, Y. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 1539.

²³ Pellerito, L.; Nagy, L.; *Coord. Chem. Rev.* 2001, 626.

²⁴ Hussine, M.; Ali-Azza, A.; Mostafa, F.; Maher, E. Z. *Heteroat. Chem.* **1999**, 6, 10.

²⁵ Guigan, C. M.; Thiery, J. C.; Daverio, F.; Jiang, W. G.; Daviesb, G.; Masonb, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3219.

²⁶ Moreau, P.; Maffei, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 743.

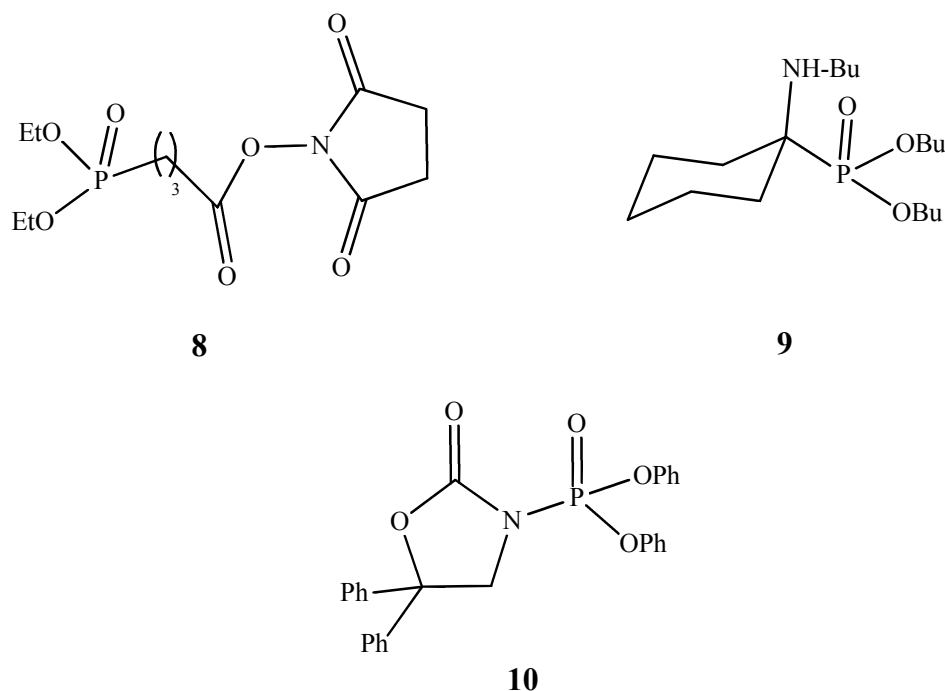


Figure 4 : Structures chimiques des molécules contenant le motif phosphonate.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse des composés contenant le motif phosphonate qui peuvent présenter un intérêt biologique, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle série de bis-phosphonoalkyl sulfamides et de *N*-phosphonoalkyl cyclosulfamides.

Notre travail sera scindé en trois parties

La première partie est partagée en deux chapitres :

-Le premier chapitre concerne la mise au point bibliographique sur les applications biologiques et les différentes méthodes de synthèse des sulfamides et cyclosulfamides, ainsi que leurs réactivités.

-Dans le deuxième chapitre, nous aborderons notre stratégie de synthèse des sulfamides à partir de chlorure de sulfuryle et d'amines primaires. Nous développerons également la synthèse des cyclosulfamides.

La deuxième partie est partagée en deux chapitres :

-Le premier chapitre concerne la mise au point bibliographique sur l'intérêt biologique des composés contenant le motif phosphonate et différentes voies d'accès à ces composés, ainsi que leurs réactivités chimiques.

-Dans le deuxième chapitre, nous présenterons notre stratégie de synthèse des sulfamides et des cyclosulfamides contenant le motif phosphonate.

La troisième partie est partagée en deux chapitres :

-Dans le premier chapitre sera développé l'activité biologique des sulfamides symétriques et cyclosulfamides *in vitro*.

-Dans le deuxième chapitre, nous présenterons les protocoles expérimentaux.

Ci-dessous est présenté sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisées.

Schéma Synoptique 1

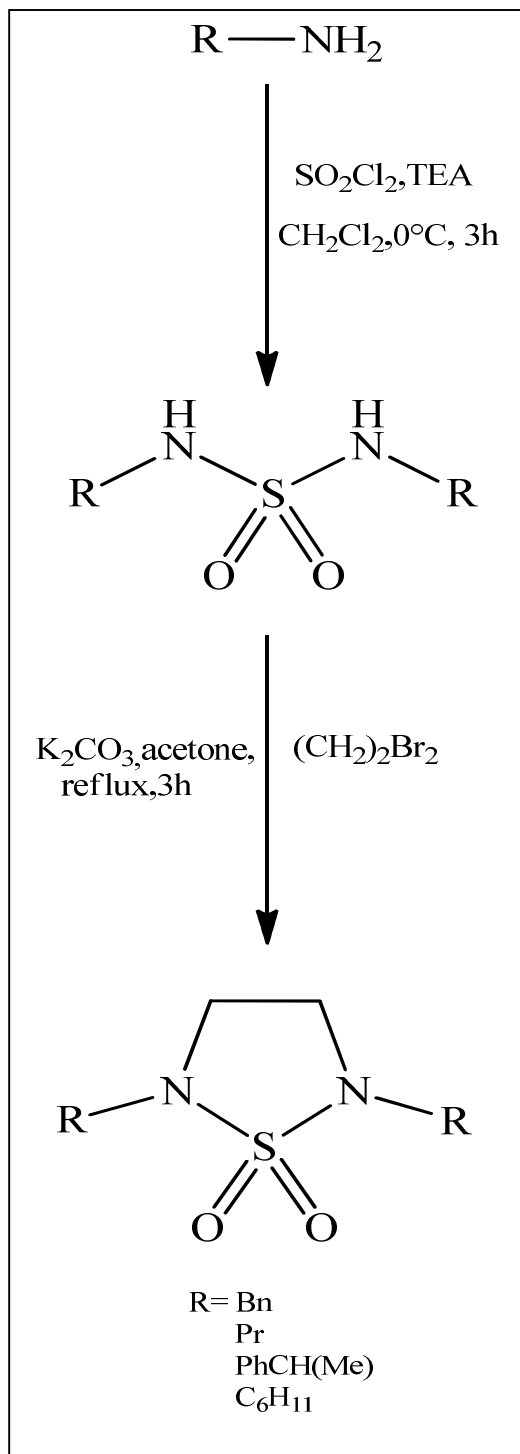
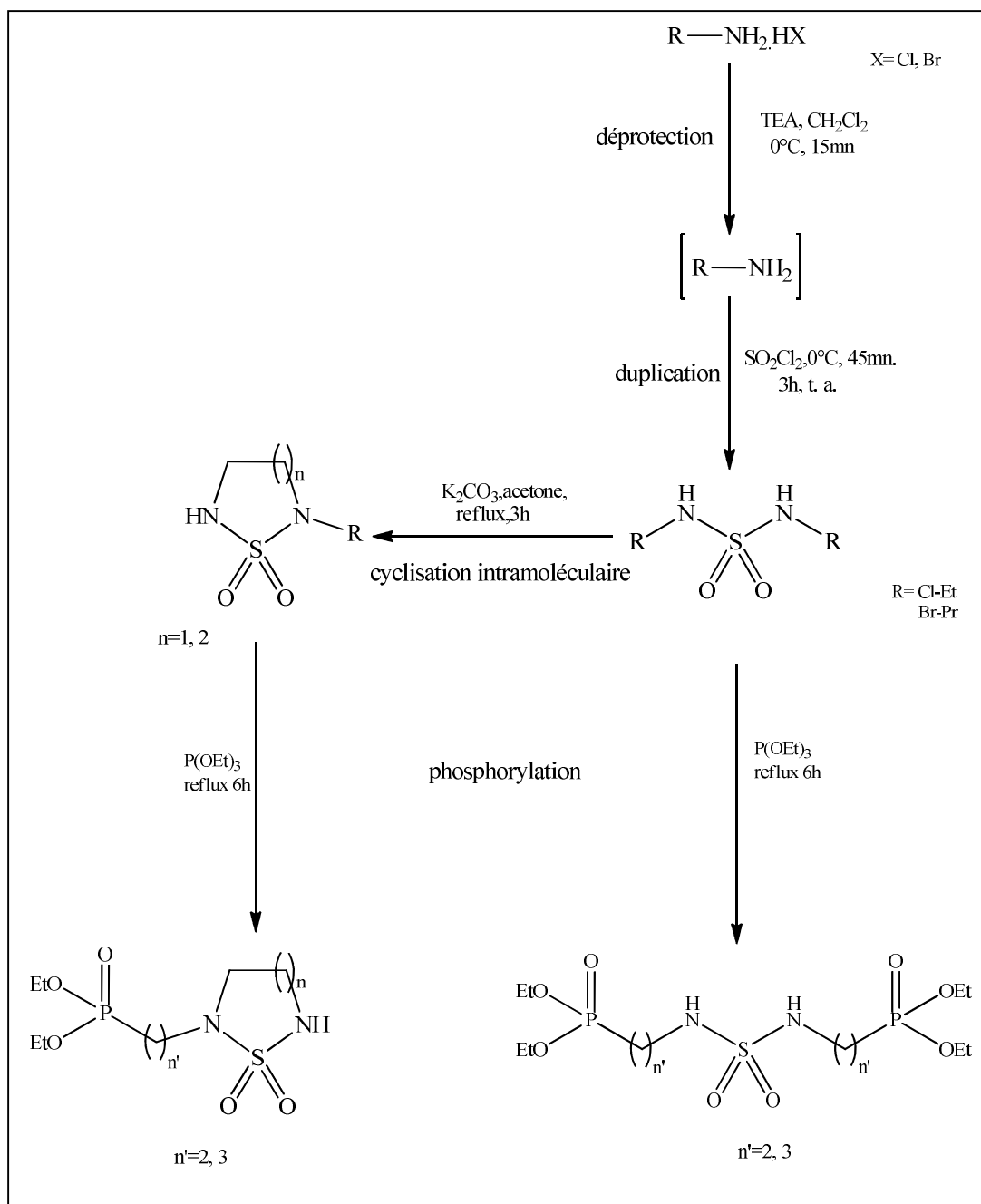


Schéma Synoptique 2



PREMIERE PARTIE

Les sulfamides et les cyclosulfamides

Chapitre I

**Aperçu Bibliographique sur
les sulfamides et les cyclosulfamides.
Activité pharmacologique, synthèse et
réactivité**

I-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES SULFAMIDES :

La découverte du prontosil¹ et de la sulfanilamide marque le début de la chimie médicinale moderne. Dans les années 40, plusieurs dérivés de sulfamides ont été synthétisés et évalués en tant qu'agents antibactériens car ils sont considérés comme des précurseurs dans l'élaboration des nouvelles molécules ayant des activités biologique intéressantes².

Ces composés ont été testés comme inhibiteurs de la protéase du VIH³, antibiotiques, antidiabétiques, diurétiques et inhibiteurs d'anhydrase carbonique⁴.

Selon leur mode d'action, ils sont regroupés en plusieurs classes de médicaments utilisés en clinique. On peut citer: tolbutamide⁵ (antidiabétique), sulfadiazine⁶ (antibiotique), bumétanide⁷ (diurétique) (**Fig. 5**).

¹ Gelmo, J. P. *Chem.* **1908**, 77, 369.

² a) Hanson, P. R.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Yau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761.

b) Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.

³ a) Bäckbro, K.; Lowgren, S.; Osterlund, K.; Atepo, J.; Unge, T.; Hulten, J.; Bonham, N. M.; Schaal, W.; Hallberg, A.; Nillroth, U.; Hansson, T.; Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Aqvist, J.; Classon, B.; Danielson, U.H.; Karlen, A.; Kvarnstrom, I.; Samuelsson, B. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 885. b) Tu, H.; Powers, J.; Liu, J.; Ursu, S.; Sudom, A.; Yan, X.; Xu, H.; Meininger, D.; DeGraffenreid, M.; He, X.; Jaen, J. C.; Sun, D.; Labelle, M.; Yamamoto, H.; Shan, B.; Walker, N. P. C.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

⁴ a) Casini, A.; Winum, J.L.; Montero, J. L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 837. b) Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Costanzo, M. J.; Hochman, C.; Smith-Swintosky, V.; Shank, R. P. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1941. c) Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

⁵ Melander, A. *Oral anti-diabetic drugs: an overview. Diabetic Medicine.* **1996**, 13, 143.

⁶ Solensky, R. *Drug hypersensitivity. Med Clin North Am.* **2006**, 90, 233

⁷ Johnson, K.; Creen, D.; Rife, J.; Limon, L.; *Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction. Ann Pharmacother.* **2005**, 39, 290.

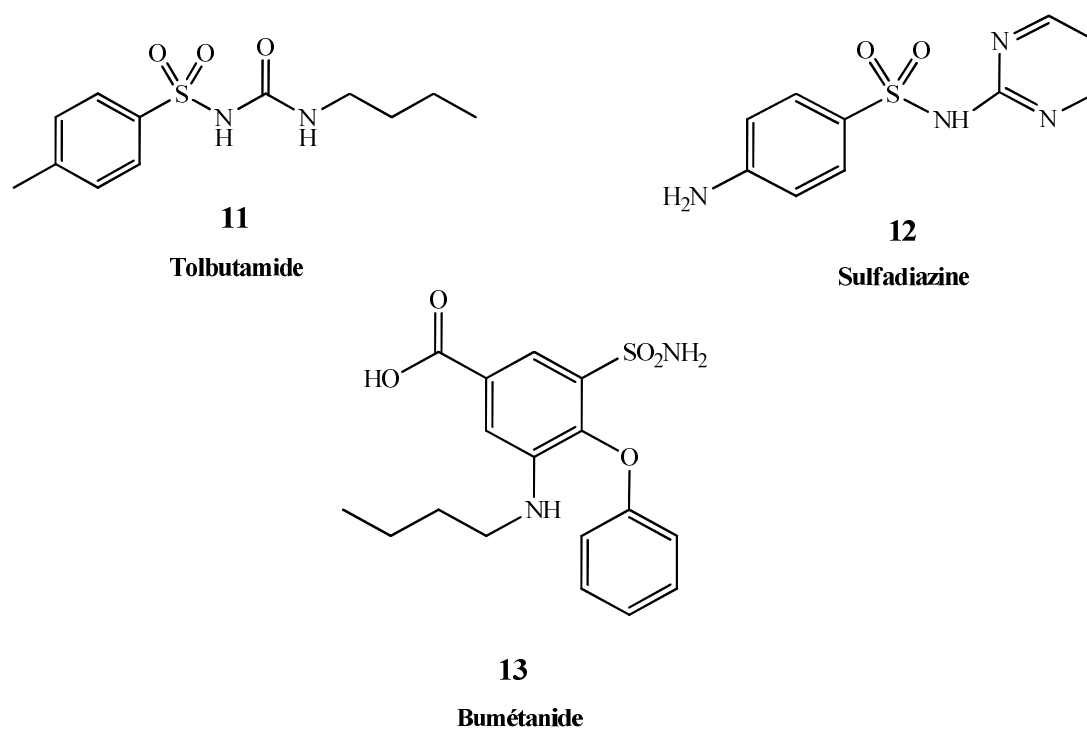


Figure 5 : Structures des sulfamides utilisés en clinique.

Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de certains dérivés des sulfamides en tant qu'anticonvulsants et anxiolytiques (**14**)⁸, Inhibiteurs de la polymérase de génotype 1 virus de l'hépatite (VHC) (**15**)⁹ et inhibiteurs du cancer associé à l'anhydrase carbonique isoforme) (**16**) (**17**)¹⁰ (Fig. 6).

⁸ Wasowskia , C.; Gavernet , L.; Barriosb , I. A.; Villalbab , M. L.; Pastoreb , V.; Samajab , G.; Enriqueb , A.; Bruno-Blanchb , L. E.; Mardera, M. *Biochem. Pharm.* **2012**, 83, 253.

⁹ Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Jiang, W. W.; Kati, W. M.; Liu, D.; Liu, Y.; C. Maring, J.; Masse, S.; McDaniel, K. F.; Middleton, T.; Mo, H.; Molla, A.; Montgomery, D.; Pratt, J. K.; Rockway, T. W.; Zhang, R.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3367.

¹⁰ Rodrígueza, O. M.; Marescab, A.; Témperaa, C. A.; Bravao, R. D.; Colinas, P. A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.

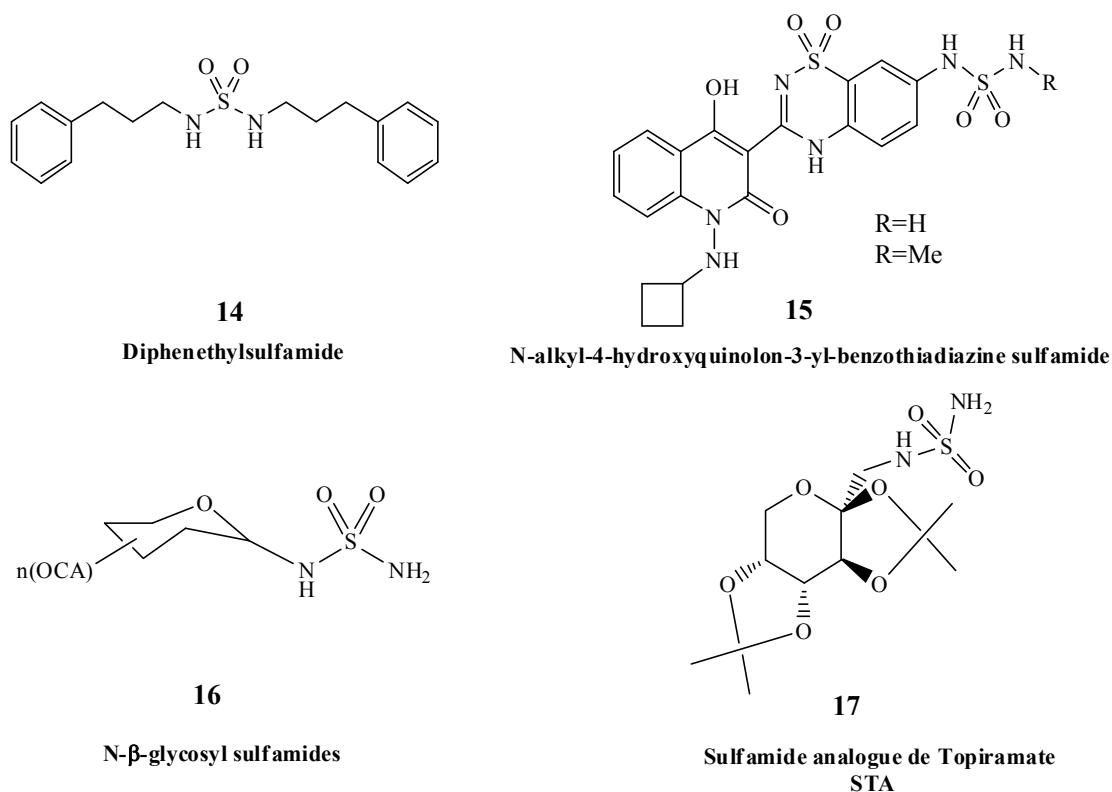


Figure 6 : Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique.

II-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES SULFAMIDES :

Les sulfamides sont connus depuis longtemps dans le traitement des maladies infectieuses. Mais, vu que l'émergence de risques toxiques et de résistances, ils ont été remplacés par d'autres agents antibactériens tels que la pénicilline. Par conséquent, dans la dernière décennie il y a quelques sulfamides anti-infectieux commercialisés¹¹.

En général, les sulfamides ne sont pas utilisés individuellement mais la plupart sont employés sous forme associées. Selon leur mode d'action on peut les classer en deux groupes: les sulfamides à usage local et les sulfamides à usage systémique¹².

¹¹ Moulin, M.; Coquerel, A. *Pharmacologie. 2ème édition. Paris : Masson. 2002.* 845.

¹² Faure, S. *Les sulfamides antibactériens. Actualités Pharmaceutiques. 2009,* 481, 45.

II-1-Sulfamides a usage local :

II-1-1-Effet local digestif :

Les sulfamides montrent une grande efficacité dans le traitement des infections intestinales.

La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) est hydrolysée dans l'intestin en sulfapyridine (sulfamide antibactérien) et en acide 5-amino-salicylique (5-ASA) qui a un effet anti-inflammatoire. En effet, cet acide est le responsable de l'activité thérapeutique où son utilisation dans le traitement de la rectocolite hémorragique¹³ (Fig. 7).

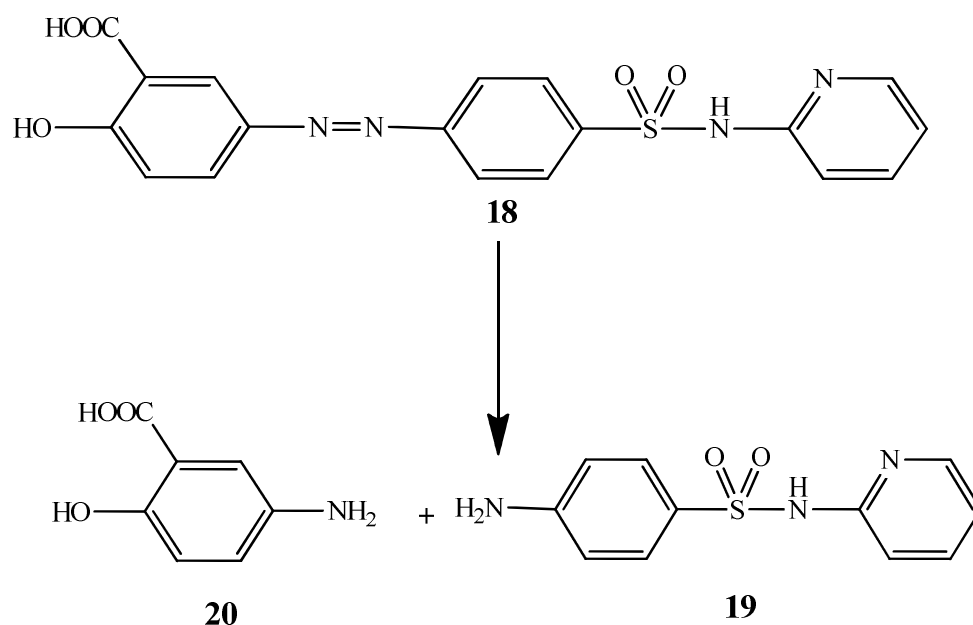
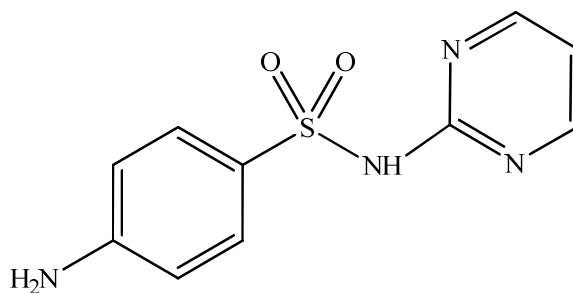


Figure 7 : Hydrolyse de la Sulfasalazine **18** en Sulfapyridine **19** et en Acide 5-amino-salicylique **20**.

¹³ a) Chourasia, M. K.; Jain, S. K. *Pharmaceutical approaches to colon targeted drugdelivery systems. Journal of Pharmacy. Pharmaceutical Sciences.* **2003**, 6, 33. b) Järnerot, G. Into-Malmberg, M. B. *Sulphasalazine treatment during breast feeding. Scand J Gastroenterol.* **1979**, 14, 869. c) Ali, A. *Mode of action of sulphasalazine: An alternative view. Lancet.* **1982**, 506.

II-1-2-Effet local cutané :

La sulfadiazine (FLAMMAZINE®) est utilisée dans le traitement des brûlures et des plaies infectées. Elle se présente sous la forme d'une crème à 1% à appliquer quotidiennement en fine couche sur la peau¹⁴ (Fig. 8).



21

Figure 8 : Structure de Sulfadiazine.**II-2-Sulfamides a usage systémique :**

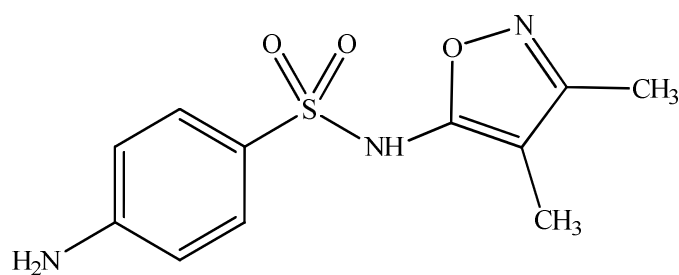
Ces sulfamides sont absorbés par le tube digestif et diffusent dans l'ensemble de l'organisme. Ils peuvent ainsi utilisés dans le traitement des majorités des infections.

II-2-1-Les sulfamides à usage ORL :

Le sulfafurazole (PEDIAZOLE®) est indiqué dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*, en association avec l'érythromycine. Ce sulfamide diffuse bien dans l'oreille moyenne, ce qui rend son utilisation efficace dans le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant¹⁵ (Fig. 9).

¹⁴ Lavoisier. *Information hospitalière*. Paris: Lavoisier. 2004.

¹⁵ a) Lechat p., Calio, F., Decremoux, P., Glroud, J. P., Logier, G., Rouvex, B., Weber, S. *Médicaments anti-infectieux*. *Abrég. Phannacol. Méd.* 1990, 5, 114. b) Baron, B.; Begue, P. *Traitement antibiotique de l'otite moyenne aigue*. *Ann. Pédiatr.* 1991, 38, 549. c) Girdchig, H.; Garabedian, E. N. *Prise en charge d'une otite à Streptocoque Pneumoniae chez l'enfant*. *Revue internationale de Pédiatrie*. 1996, 264.

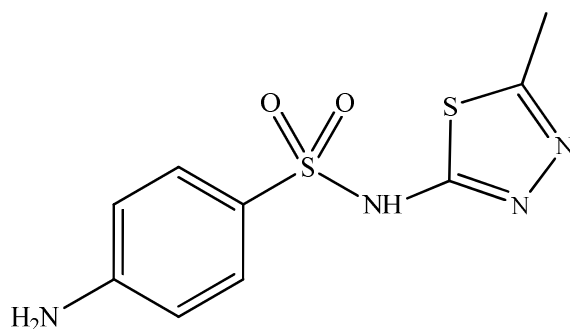


22

Figure 9 : Structure de Sulfafurazole.

II-2-2-Les sulfamides urinaires :

Le sulfaméthizol (RUFOL®) est appliqué dans le traitement de la cystite aiguë non compliqué chez la femme à cause de son utilisation à très forte concentration et son élimination est urinaire¹⁶ (Fig. 10).



23

Figure 10 : Structure de Sulfaméthizol.

¹⁶a) Jolleys, J. V. *The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice.* *Br J Gen Pract.* **1990**, 40, 335. b) Hooton, T. M.; Stamm, W. E. *Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection.* *Infect Dis Clin North Am.* **1997**, 11, 551. c) Nicolle, L. E. *Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies.* *Dis Mon.* **2003**, 49, 111.

III-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES SULFAMIDES :

Il existe plusieurs méthodes de préparation des sulfamides qui ont été décrites dans la littérature :

III-1-A partir d' α -aminoester :

Danek et al¹⁷ ont décrit la synthèse des sulfamides symétriques (**24a-c**) *N,N'*-disubstitués à partir d' α -aminoesters aromatiques en présence de chlorure de sulfuryle dans le pentane (**Schéma-1**).

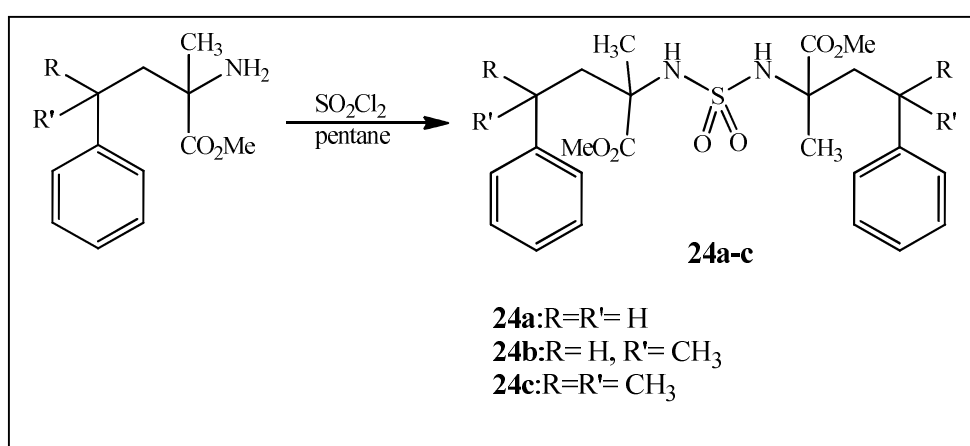


Schéma-1: Synthèse de sulfamide à partir d' α -aminoester.

III-2-A partir de 3,5-trifluorométhyl aniline :

Le traitement de 3,5-trifluorométhyl aniline (**25**) par l'acide chlorosulfonique régénère le sel de sulfamate qui se transforme en présence de PCl_5 au chlorure de sulfamoyle (**26**). Ce dernier va réagir avec le 1,2-diamino-cyclohexane afin d'accéder au *N*-(2-aminocyclohexyl)-*N'*-[3,5-trifluorométhyl phényle] sulfamide (**27**) (**Schéma-2**)¹⁸.

¹⁷ Danek, S. K.; Kelly, D. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

¹⁸ Tortoioli, S.; Bacchi, S.; Tortoreto, C.; Strachan, J. B.; Perboni, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1878.

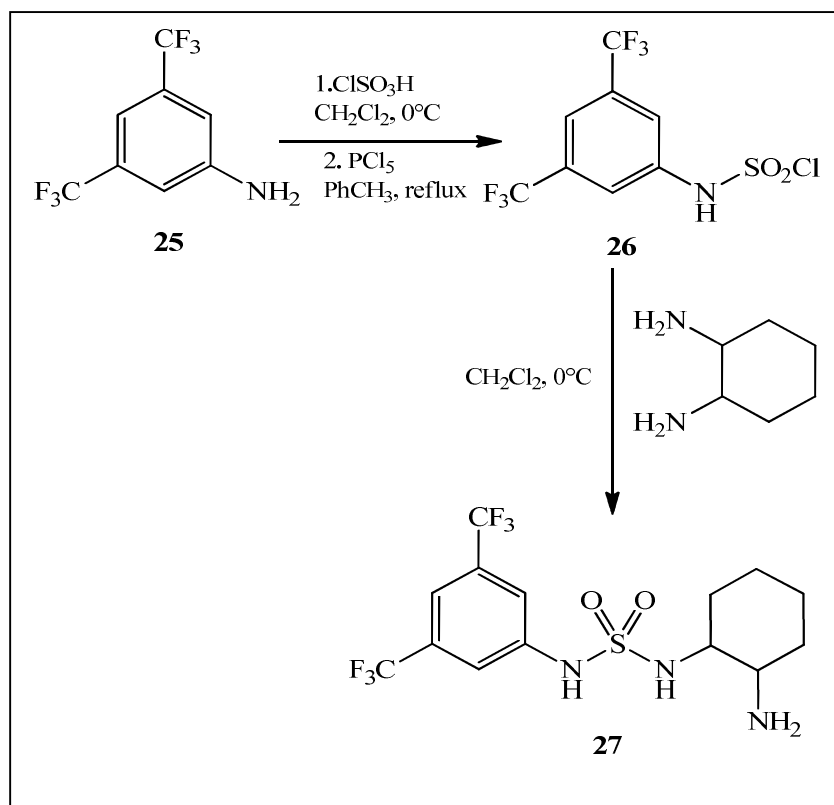
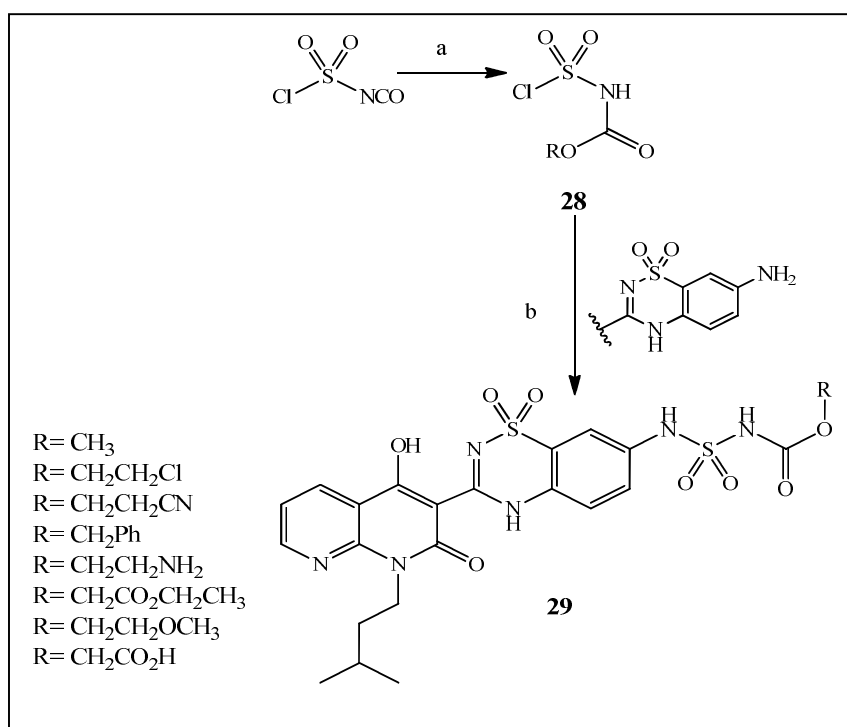


Schéma-2: Synthèse de N-(2-aminocyclohexyl)-N'-[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide.

III-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle :

Les carbamate-sulfamides (**29**) ont une activité biochimique contre la polymérase du VHC génotype 1 et ont été synthétisée à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle. Le traitement de l'ICS par une grande gamme des alcools primaires conduit aux chlorures de sulfomyle (**28**) qui réagit avec l'aniline thiadiazine¹⁹ afin de produire les carbamate-sulfamides (**29**) (Schéma-3)⁸.

¹⁹ Rockway, T. W.; Zhang, R.; Liu, D.; Betebenner, D. A.; McDaniel, K. F.; Beno, D.; Montgomery, D.; Jiang, W. W.; Masse, S.; Kati, W. M.; Middleton, T.; Molla, A.; Maring, C. J.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3833.



(a) alcool primaire, CH₂Cl₂, 1h, 100% ; (b) aniline thiadiazine, Et₃N, CH₂Cl₂, 22 h, t.a.

Schéma-3 : Synthèse des analogues des carbamate sulfamides.

III-4-A partir d'amine :

Chen et al²⁰ ont décrit la préparation des pyrrolidiny sulfamides selon deux voies^{21,22} : dans la première voie, la réaction de sulfate de catéchol (**30**) avec une amine en présence de la triéthylamine donne le produit (**31**).

²⁰ Chen, J. R.; Fu, L.; Zou, Y. Q.; Chang, N. J.; Rong, J.; Xiao, W. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5280.

²¹ a) Zhang, X. J.; Liu, S. P.; Li, X. M.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2009**, 833.

b) Liu, S. P.; Zhang, X. J.; Lao, J. H.; Chan, A. S. C. *Arkivoc*, **2009**, 268. c) Zhang, X. J.; Liu, S. P.; Lao, J. H.; Du, G. J.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, 20, 1451.

d) Lao, J. H.; Zhang, X. J.; Wang, J. J.; Li, X. M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, 20, 2818.

²² a) Dubois, G. E.; Stephenson, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5371. b) DuBois, G. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5373.

La condensation de ce dernier avec le 2-aminométhyl-1-*N*-Boc-pyrrolidine²³ à reflux dans le DCE conduit au sulfamide disubstitué (**32**). La déprotection de groupement Boc se fait par le trifluoroacide acétique (TFA) dans le CH₂Cl₂ afin de produire les pyrrolidinyl sulfamides (**33**) et (**34**). Tandis que les autres pyrrolidinyl-sulfamides (**35**) et (**36**) ont été synthétisées avec un mode opératoire légèrement modifié (voie 2) (Schéma-4).

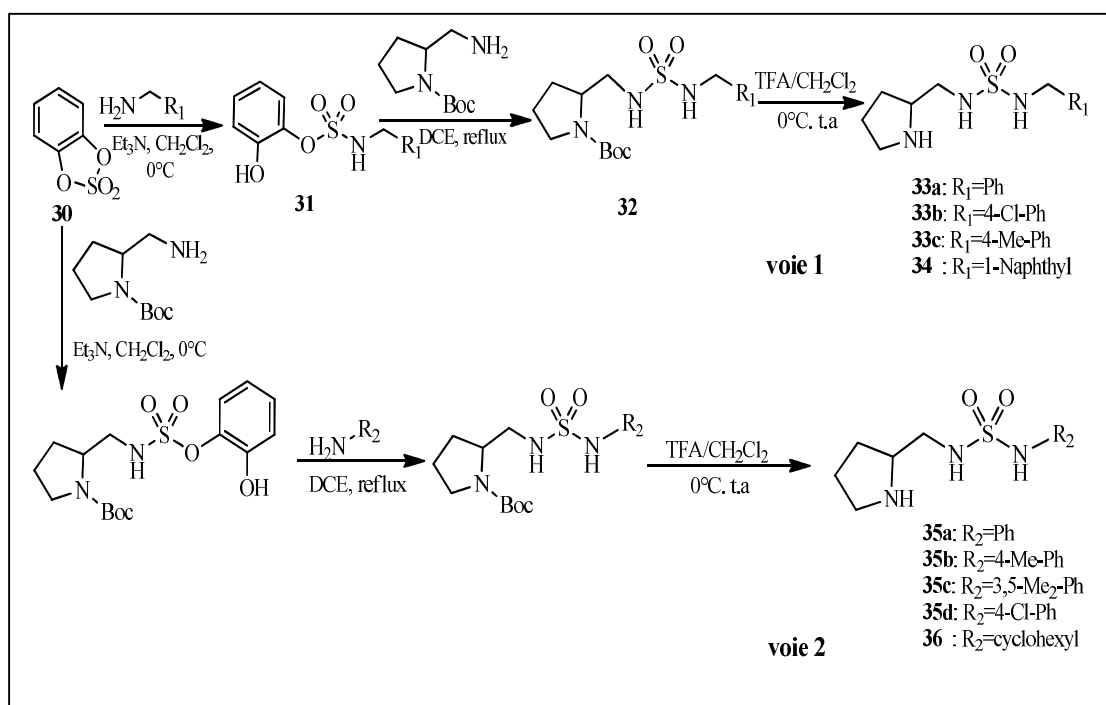


Schéma-4 : Synthèse des pyrrolidinyl sulfamides.

III-5-A partir de 2-chloroéthyl chlorosulfonyl-carbamate :

Ngu et al²⁴ ont synthétisé des sulfamides pyrazolinique. La réaction d'une large gamme d'amines pyrazolinique (**37**) avec le 2-chloroéthylchlorosulfonyl-carbamate (**38**) suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduit aux oxazolidinones correspondants (**39**). Ces derniers subissent à une trans-sulfamoylation par des amines secondaires pour accéder aux sulfamides (**40**) (Schéma-5).

²³ Dahlin, N.; Borgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.

²⁴ Ngu, K.; Weinstein, D. S.; Liu, W.; Langevine, C.; Combs, D. W.; Zhuang, S.; Chen, X.; Madsen, C. S.; Harper, T. W.; Ahmad, S.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4141.

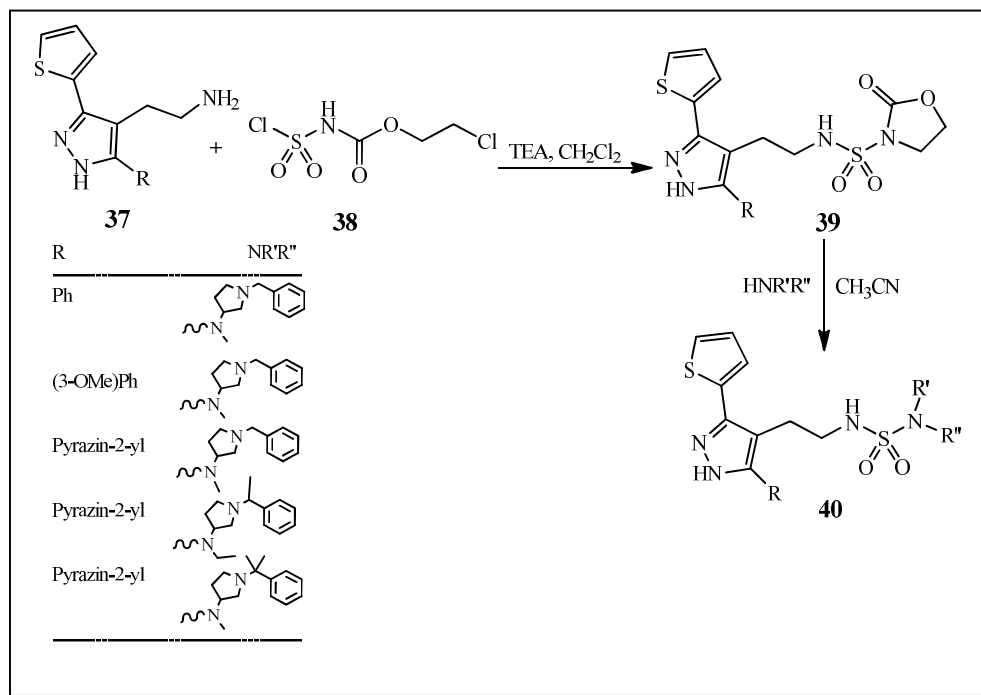


Schéma-5 : Synthèse des sulfamides pyrazolinique.

III-6-A partir d'oxazolidinone N-substitué :

La substitution du groupement oxazolidinone du composé (41) par 3-(2-naphtayl) alaninate de méthyle chlorhydrate en présence de la triéthylamine permet l'accès au sulfamide disubstitué (42) (Schéma-6)²⁵.

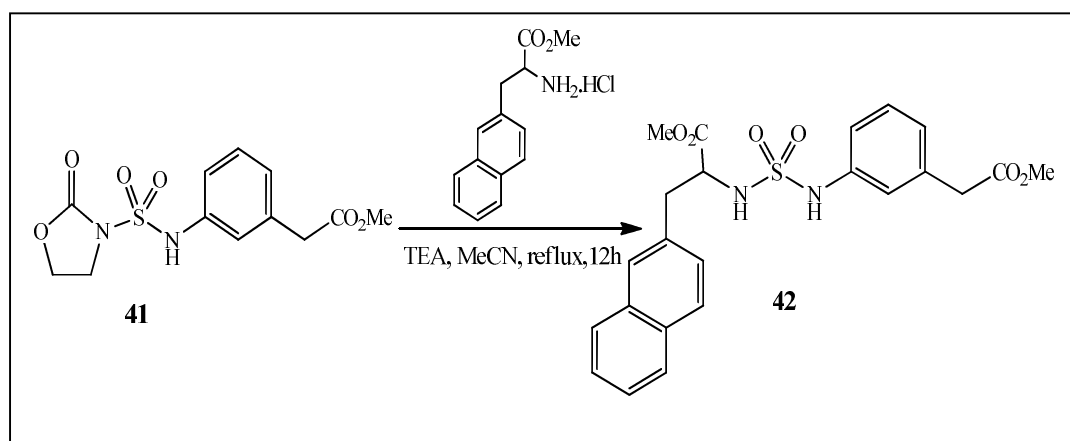


Schéma-6 : Synthèse des sulfamides à partir d'oxazolidinone.

²⁵ Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F.; Bolin, D. R.; Campbell, R. M.; Olson, G. L. *Helvetica Chimica. Acta.* **1999**, 82, 2432.

IV-REACTIVITE DES SULFAMIDES :

Les sulfamides sont des intermédiaires très importants dans la synthèse des hétérocycles ainsi que dans les réactions d'acylation.

IV-1-Accès aux composés acylés :

D. Liptrot et al²⁶ ont développé une nouvelle méthode qui utilise le micro-onde où le couplage de sulfamide (**43**) avec le bromobenzène en présence d'un catalyseur et le Mo(CO)₆ fournit les acylsulfamides aryle (**44**) (Schéma-7).

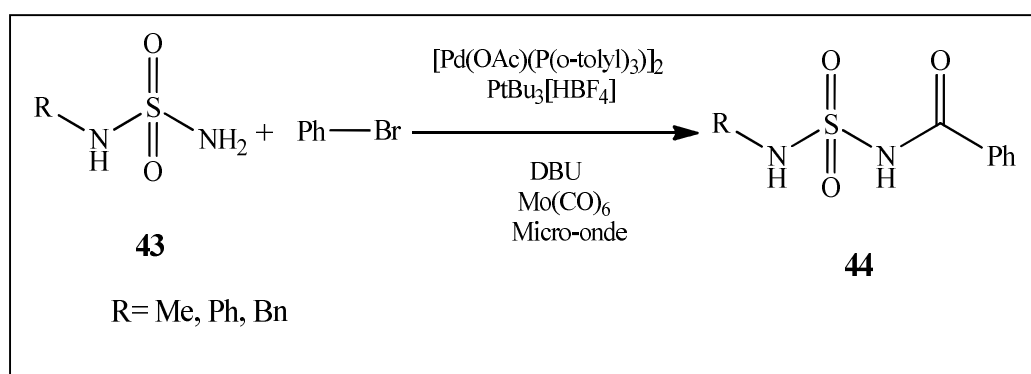


Schéma-7 : Synthèse des acylsulfamides.

IV-2-Accès aux bis-aziridines :

Le traitement des *N, N'*-bis (1-alkyl-2-chloroéthyl) sulfamides (**45**) en milieu basique (K_2CO_3) dans des conditions douces conduit aux bis-aziridinylsulfonyl (**46**) (Schéma-8)²⁷.

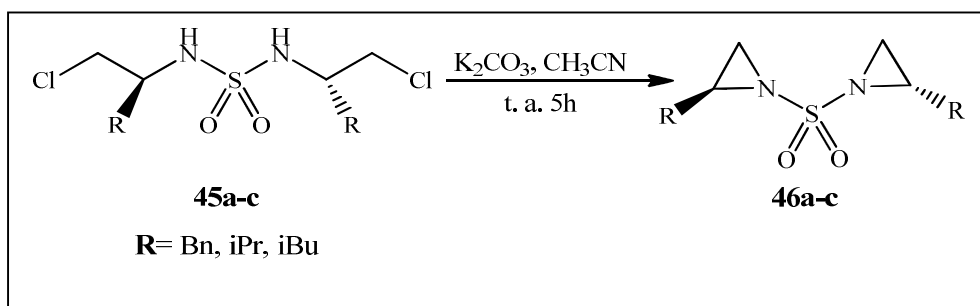


Schéma-8 : Synthèse des 1,1'-sulfonyl bis-aziridines.

²⁶ Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Roberts, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5341.

²⁷ Khettache, N.; Bendjeddou, A.; Berredjem, M.; Regainia, Z.; Montero, V.; Menut, C.; Winum, J. Y.; Aouf, N. E. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2305.

IV-3-Accès aux sulfahydantoïnes :

Les sulfahydantoïnes (**47a-d**) ont été synthétisés *via* la cyclisation intramoléculaire des *N*-alkyl-*N'*-arylsulfamides (**48a-d**) en présence de *t*-BuLi dans le THF à température ambiante (**Schéma-9**)²⁴.

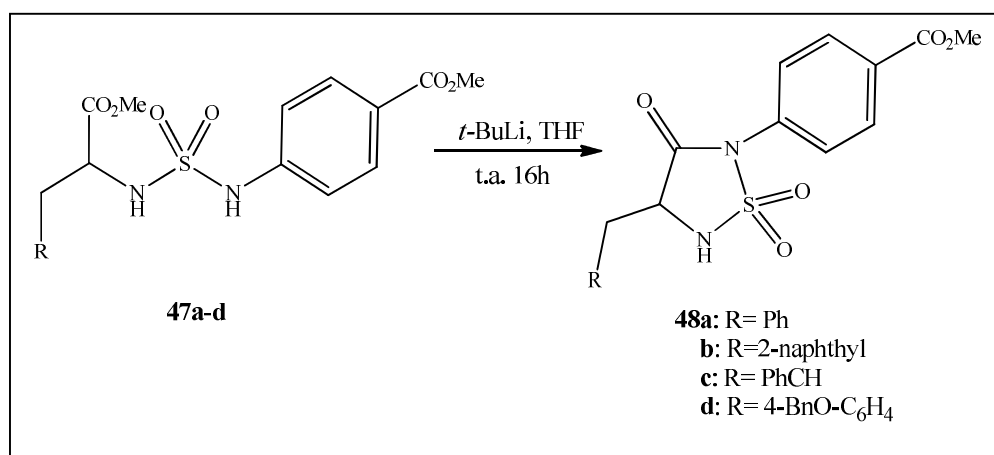


Schéma-9 : Synthèse des sulfahydantoïnes.

V-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES CYCLOSULFAMIDES :

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide NH-SO₂-NH. L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ou pharmacologiques. En général, les dioxydes de thiadiazolidines (cyclosulfamides) sont des hétérocycles constitués de deux atomes d'azote séparés par deux méthylènes substitués par une fonction ou pas.

V-1-Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 :

Récemment, Ax Anna et al²⁸ ont décrit une série des sulfamides cycliques comme des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (**Fig.11**).

²⁸ Ax, A.; Joshi, A. A.; Orrling, K. M.; Vrang, L.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Karlén, A.; Larhed, M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4049.

utilisés comme inhibiteurs potentiels des enzymes protéolytiques d'éléstase humaine de leucocyte³¹ (Fig.13).

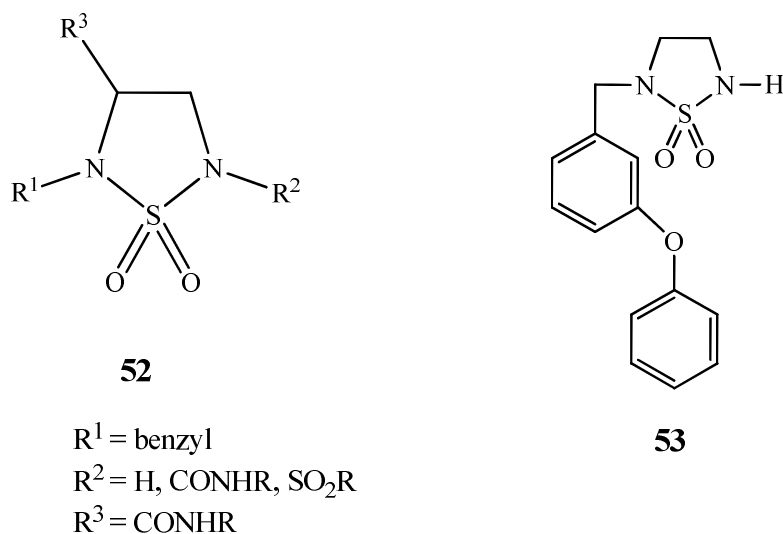


Figure13 : Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques.

V-3-Antidépresseurs :

Le dioxyde de 11-(aminoalkyl) carbonyl dibenzothiadiazépine (**54**) a été décrit par Giannotti et al³² en tant qu'antidépresseur (Fig.14).

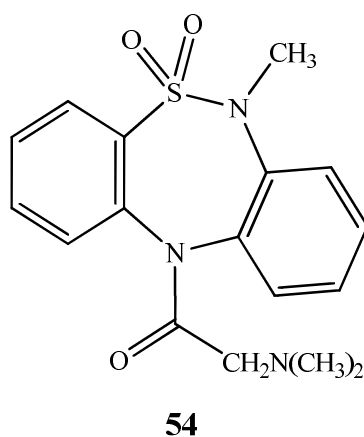


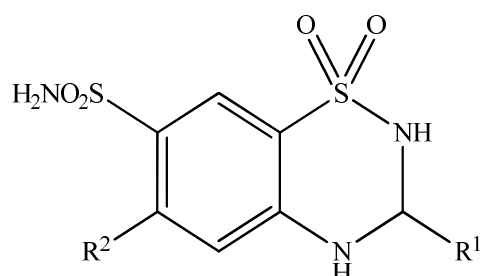
Figure 14 : Sulfamide cyclique antidépresseur.

³¹ Zhong, J.; Gan, X.; Wei, L.; Alliston, K. R.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 589.

³² Giannotti, D.; Giannotti, V.; Sbraci, P.; Pastellini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Meli, A.; Dapporto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

V-4-Diurétiques :

L'hydrochlorothiazide (**55**), l'hydroflumethiazide (**56**) et le benzyhydroflumethiazide (**57**) issus de la famille des thiadiazides³³ dans lesquels réagissent comme diurétiques par inhibition de l'anhydrase carbonique (**Fig.15**).



hydrochlorothiazide 55: R¹= H, R²= Cl

hydroflumethiazide 56: R¹= H, R²= CF₃

benzyhydroflumethiazide 57: R¹= Bn, R²= CF₃

Figure 15 : Les cyclosulfamides diurétiques.

VI-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES CYCLOSULFAMIDES :

Plusieurs méthodes de synthèse des sulfamides cycliques ont été décrites dans la littérature.

VI-1-Synthèse des cyclosulfamides à cinq chaînons :

VI-1-1-A partir d'éthyl diamine:

Les 1,1-Dioxyde de thiadiazolidines (**59**) sont les premiers cyclosulfamides à cinq chaînons qui ont été décrits par Nara et al³⁴ en 1964 et utilisés comme plastifiants. Leur méthode de synthèse consiste à faire réagir le sulfamide sur l'éthyldiamine par chauffage dans le DMF.

³³ Goldstein, A.; Aronow, L.; Kalman, S. M. *Principles of Drug Action Pharmacology*. **1968**, 786.

³⁴ Nara, K.; Hiyama, H.; Manabe, O.; Jap. Pat. 4666 [*Chem. Abstr.* **1964**, 67, 21919].

Un an après, Ciaperoni et al³⁵ entreprennent la synthèse des mêmes composés en modifiant légèrement les conditions opératoires dans laquelle le sulfamide (**58**) et l'éthyldiamine sont chauffés dans le DMSO (**Schéma-10**).

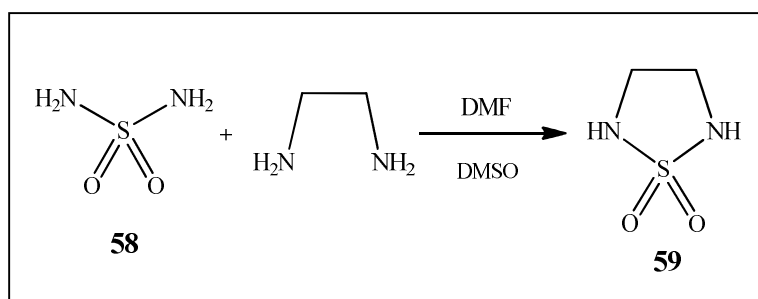


Schéma-10 : Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine.

Ces dernières années, S. Sevilla et al³⁶ ont découvert une nouvelle méthode de synthèse des nouveaux cyclosulfamides (**61**) utilisant le 2,3-diaminopyrazines (**60**) et le sulfamide (NH₂-SO₂-NH₂) dans le micro-onde à 160°C (**Schéma-11**).

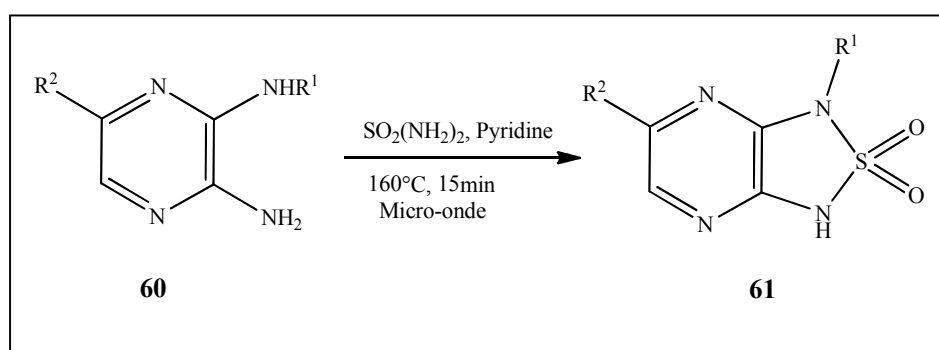


Schéma-11 : Synthèse des cyclosulfamides à partir de 2,3-diaminopyrazines.

³⁵ Ciaperoni, A.; Vandi, A.; Stea, G. B.; Minasso, B. *Chim.Ind.* **1965**, 47, 1200. [*Chem. Abstr.* **1966**, 64, 6645].

³⁶ Sevilla, S.; Forns, P.; Fernández, J. C.; Figuera, N. D. L.; Eastwood, P.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8603.

VI-1-2-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle :

Dans un travail antérieur de notre groupe, Z. Regainia et al³⁷ ont pu accéder à des cyclosulfamides à cinq chaînons (**62**) en mettant à profit la réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle et des acides aminés (**Schéma-12**).

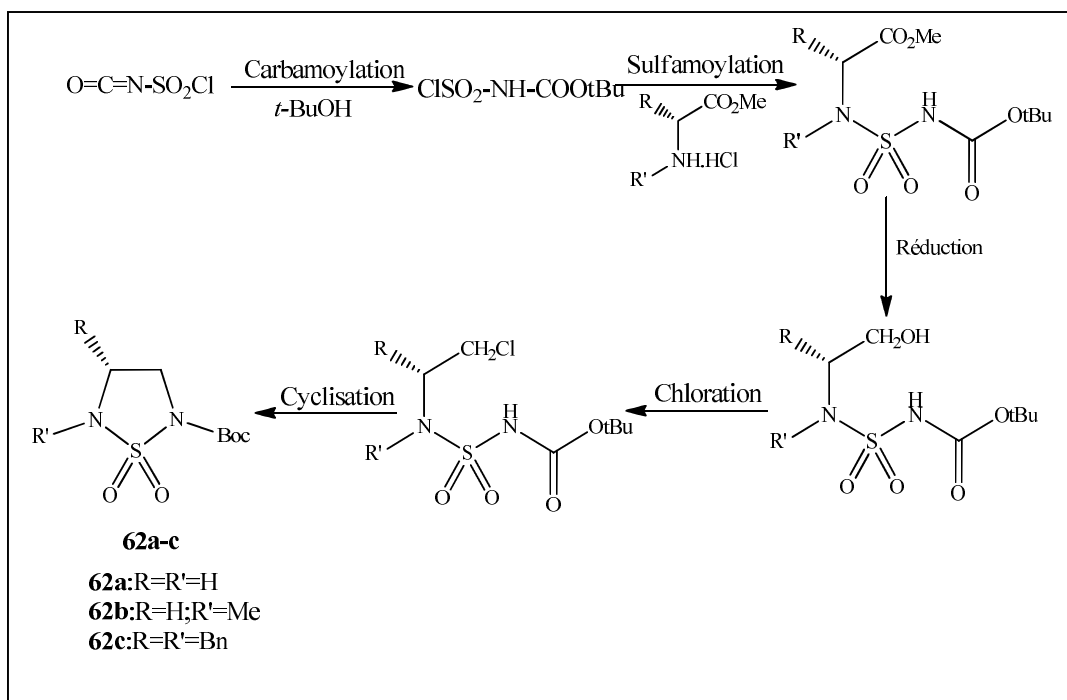


Schéma-12 : Synthèse des cyclosulfamides modifiés.

VI-1-3-A partir d'une aziridine :

Un simple chauffage d'un sulfamoyl-aziridine (**63**) dans le DMSO avec un excès de benzylamine donne directement le cyclosulfamide (**64**)³⁸ (**Schéma-13**).

³⁷ Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **2000**,56, 381.

³⁸ Fabien, F.; Gérald, L.; Arie, V. D. L.; Jean, M.; Georges, D. *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, 21, 2361.

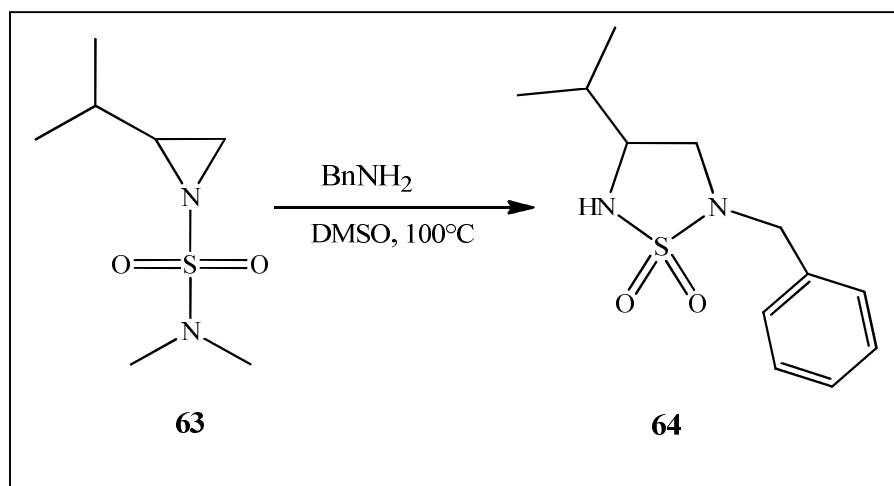


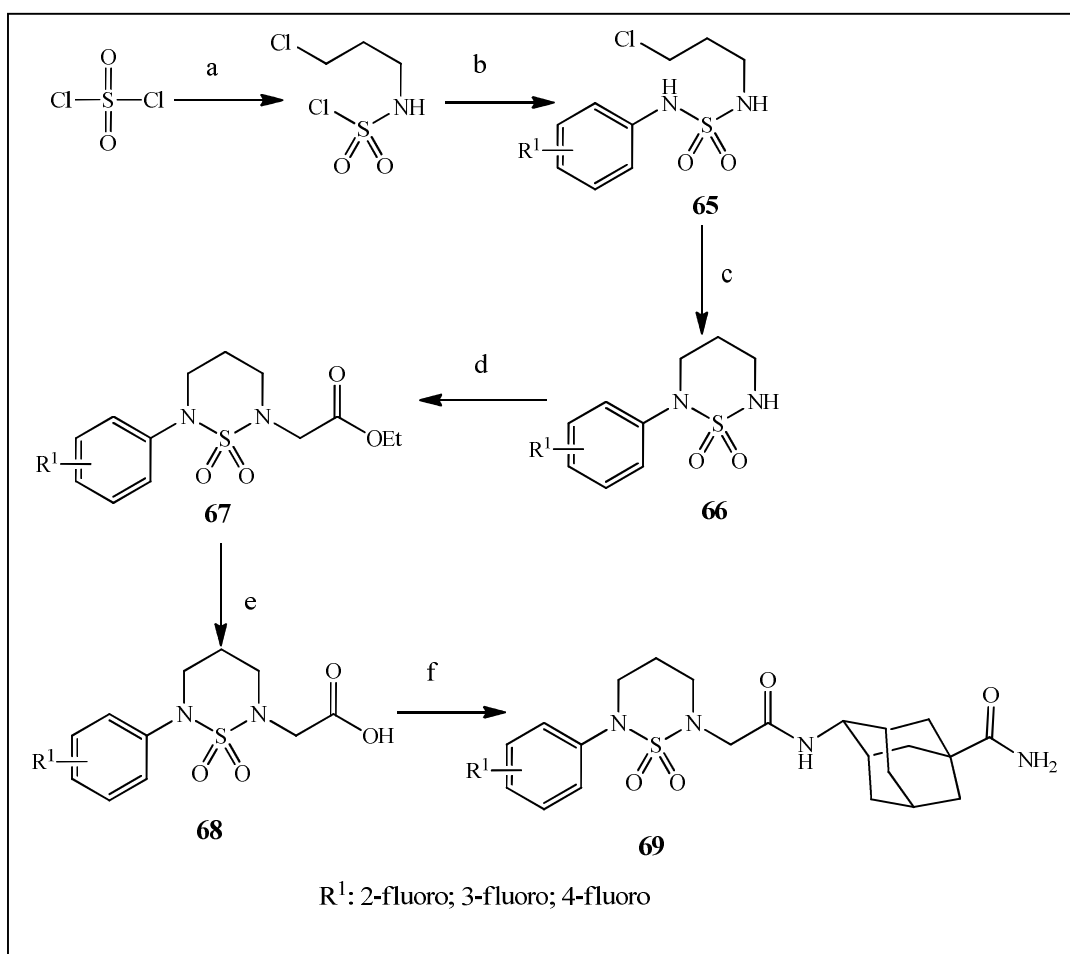
Schéma-13 : Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxyde à partir d'aziridine.

VI-2-Cyclosulfamides à six chaînons:

VI-2-1-A partir de chlorure de sulfuryle :

Kim et al.³⁹ ont décrit la préparation des sulfamides cycliques à six chaînons (**68**). Ces hétérocycles jouent un rôle important dans l'inhibition de l'enzyme de type 11 β -HSD1 (11 β -Hydroxystéroïde d'hydrogénase 1). Ces composés ont montré une bonne activité *in vitro* chez l'homme et le rat. Leur préparation commence par la condensation de chlorure de sulfuryle avec le 3-chloropropylamine suivi d'une réaction de substitution nucléophile par l'aniline pour former les sulfamides (**65**), qui vont subir une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (K_2CO_3) afin d'accéder aux produits (**66**), qui ont subi une attaque par le bromoacétate d'éthyle pour donner les cyclosulfamides disubstitués (**67**). Ces derniers s'hydrolysent puis réagissent avec adamantyl amine pour obtenir les *N*-phenyl-cyclosulfamides substitués (**69**) (**Schéma-14**).

³⁹ Kim, S. H.; Bok, J. H.; Lee, J. H.; Kim, I. H.; Kwon, S. W.; Lee, G. B.; Kang, S. K.; Park, J. S.; Jung, W. H.; Kim, H. Y.; Rhee, S. D.; Ahn, S. H.; Bae, M. A.; Ha, D. C.; Kim, K. Y.; Ahn, J. H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 88.



(a) 3-Chloropropylamine chlorhydrate, CH₃CN, t.a, puis 80°C, 18h. (b) Aniline, TEA, éther diéthylique, t.a, 4h. (c) K₂CO₃, DMSO, 0°C à t.a, 2h. (d) Ethyl bromoacétate, K₂CO₃, DMF, t.a, 4h. (e) LiOH, H₂O, MeOH, THF, t.a, 3h. (f) Chlorure d'oxalyle, 50°C, adamantylamine, NaHCO₃, THF, H₂O, t.a, 1h.

Schéma-14 : Synthèse des sulfamides cyclique à partir de chlorure de sulfuryle.

VI-2-2-A partir de 1,3-dibromopropane:

Les N-hydroxy-cyclosulfamides (**71**), (**72**) synthétisés par K. Devanathan et al⁴⁰. La réaction d'alkylation des *N*-Boc O-TBDMS sulfamides avec 1, 3-dibromopropane conduit au composé (**70**). Le groupement protecteur TBDMS est clivé dans un milieu

⁴⁰ Devanathan, K.; Bell, J. A.; Wilkins, P. C.; Jacobs, H. K.; Gopalan, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8029.

acide pour conduire aux *N*-hydroxysulfamide cyclique (**71**), d'autre part, une méthylation du cyclosulfamides (**70**) suivi par la réaction de déprotection fournit le *N*-méthyl-*N'*-hydroxy-cyclosulfamide (**72**) (**Schéma-15**).

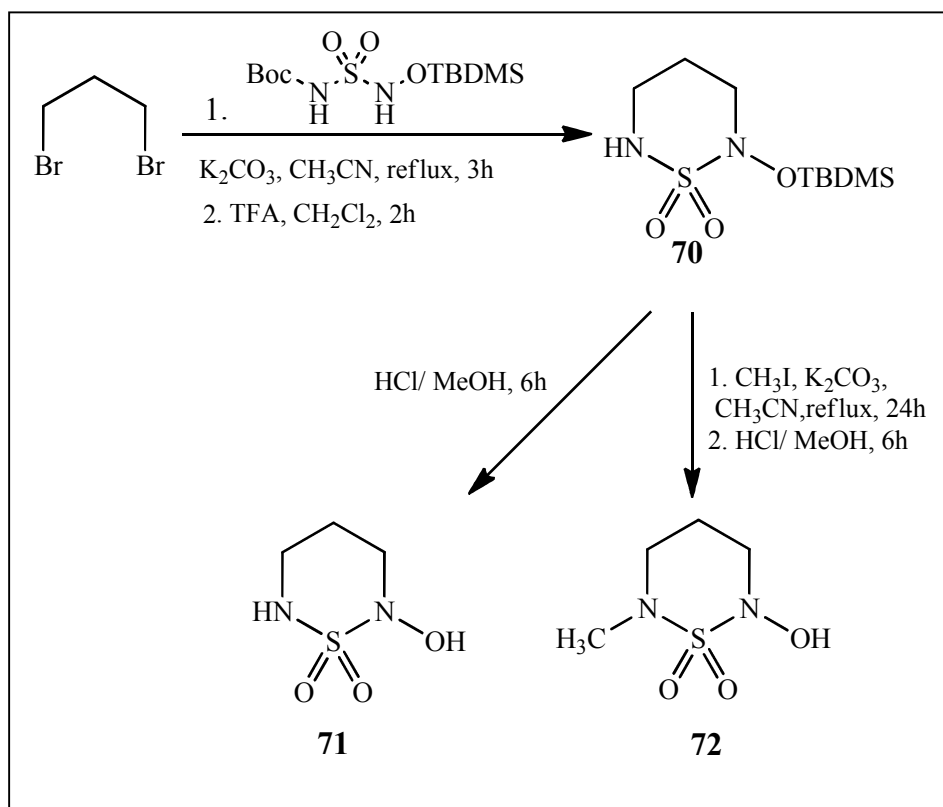
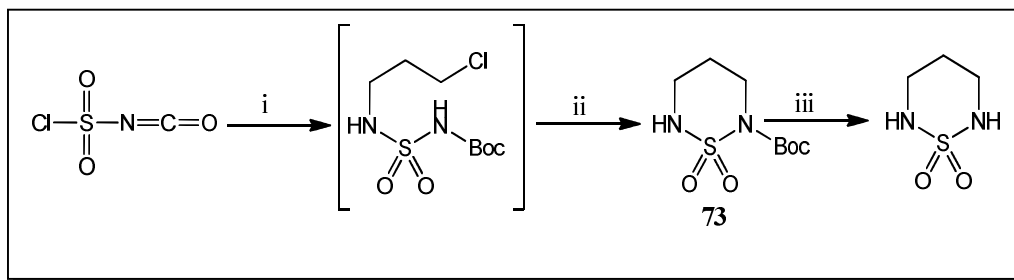


Schéma-15 : Synthèse des *N*-hydroxycyclosulfamides.

VI-2-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle :

Kim et al⁴¹ ont synthétisé des cyclosulfamides à six chaînons à partir de l'ICS comme réactif de base par une carbamoylation avec un alcool suivie d'une sulfamoylation par le 2-chloroéthylamine pour former un intermédiaire qui va subir une cyclisation intramoléculaire pour fournir le cyclosulfamide *N*-protégé (**73**). La déprotection de ce dernier est effectuée par le TFA (**Schéma-16**).

⁴¹ Kim, S. J.; Jung, M. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H.; Oh, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5815.



(i) BuOH, 2-chloropropylamine, CH₂Cl₂, 0°C à t.a, 2h ; (ii) K₂CO₃, DMSO ; (iii) TFA, CH₂Cl₂, t.a, 1h.

Schéma-16 : Synthèse des cyclosulfamides à six chaînons.

VII-REACTIVITE DES CYCLOSULFAMIDES:

VII-1-Synthèse de tryptamine :

Les cyclosulfamides à cinq chaînons ont été utilisés comme intermédiaires dans la préparation d'autres produits d'intérêt pharmacologique. En effet, le couplage des 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxydes (**74**) avec le dérivé hydroxylé (**75**) conduit aux tryptamines (**76**) utilisées dans le traitement de la migraine (**Schéma-17**)⁴².

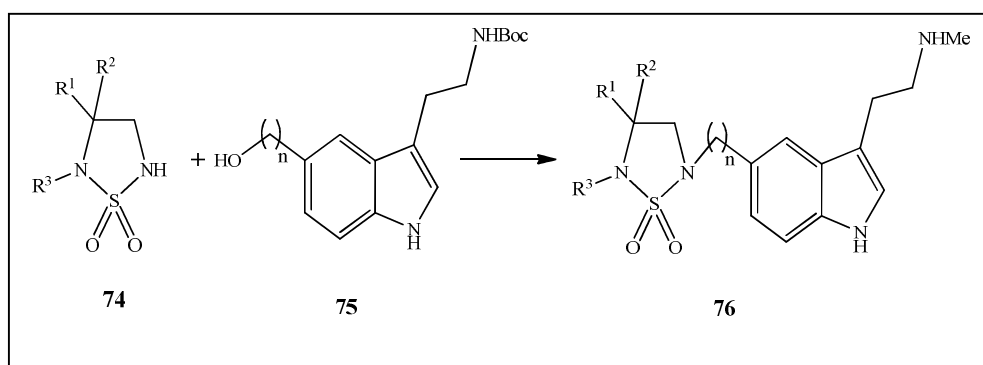


Schéma-17 : Synthèse des tryptamines.

⁴² Castro, J. L.; Matassa, V. G.; Broughton, H. B.; Mosley, R. T.; Stert, L. J.; Baker, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 993.

VII-2-Synthèse de 1,2-diaryléthanediamine:

Le clivage réductif des 3,4-diaryl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxydes (**77**) par HBr en présence de phénol par perte du SO₂ conduit au 1,2-diaryléthanediamine (**78**) dissymétrique utilisé en chimiothérapie (**Schéma-18**)⁴³.

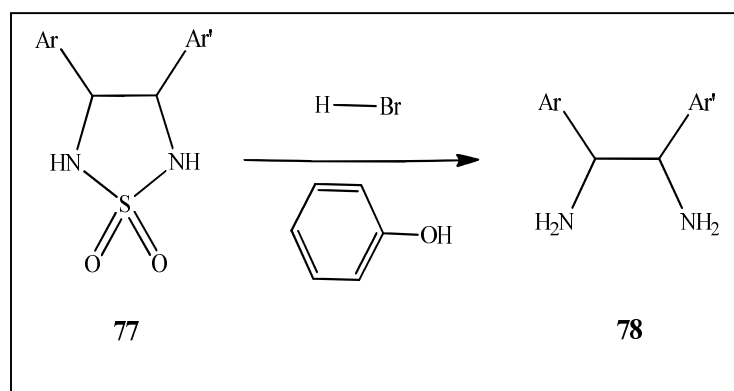


Schéma-18: Synthèse de 1,2-diaryléthanediamine.

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons reporté l'essentiel des propriétés pharmacologiques des sulfamides et cyclosulfamides où l'insertion du motif sulfamide dans des structures cycliques et linéaires lui confère une grande importance sur le plan chimique et biologique.

En outre, nous avons fait une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des sulfamides et cyclosulfamides modifiées décrites dans la littérature ainsi que leurs réactivités.

⁴³Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497.

Chapitre II

**Synthèse des Bis (alkyl) sulfamides et
cyclosulfamides symétriques et
dissymétriques**

Vu que les sulfamides constituent le point de départ de plusieurs synthèses en chimie organique, ils ont attirés l'attention des chercheurs organiciens. Dans notre laboratoire différents types de cyclosulfamides¹ et sulfahydantoïnes² ont été décrits et analysés.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés de préparer des sulfamides et cyclosulfamides symétriques à partir des amines primaires et chlorure de sulfuryle. La synthèse de ces composés passe par deux étapes réactionnelle: la duplication pour obtenir les bis (alkyl) sulfamides et la cyclisation afin d'accéder aux cyclosulfamides.

I-RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CHLORURE DE SULFURYLE:

La synthèse de nouveaux composés potentiellement actifs dans différents domaines s'est développée considérablement ces dernières années.

L'accès à ces composés repose essentiellement sur la qualité des réactifs particuliers et des réactions appropriées. Pour la synthèse de nos produits nous avons utilisé le SO₂Cl₂ comme réactif de base pour introduire le motif sulfonyle (SO₂), isostère du motif carbonyle existant dans les biomolécules. Il possède deux sites électrophiles identiques pouvant subir des réactions de substitution.

La réactivité exceptionnelle de ce réactif permet son utilisation dans beaucoup de transformations synthétiques, dont nous citerons quelques exemples.

I-1-Synthèse de chloro-*N*-alkylsulfamoyle :

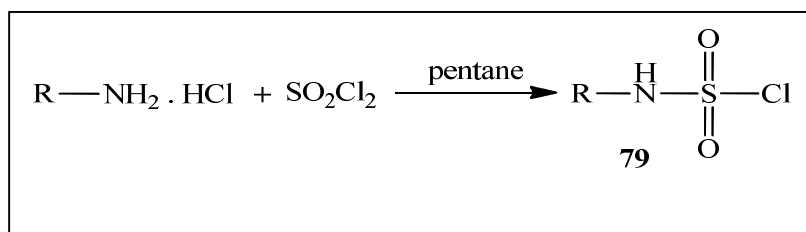
Les chlorures de *N*-alkylsulfamoyle (**79**) ont été préparés par Ziegler et Orchin³ aussi par Binkley et Degering⁴. Le procédé est basé essentiellement sur la réaction d'alkylamine ou de chlorhydrate de dalkylamine avec le chlorure de sulfuryle (**Schéma-19**).

¹ a) Berredjem, M.; Djebbar, H.; Régainia, Z.; Winum, J. Y.; Dewynter, G.; Aouf, N. E.; Montero, J. L. *Phosphorus sulphur and Silicon*. **2003**, 178, 693. b) Régainia, Z.; Abdaoui, M.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 381.

² Dewynter, G.; Aouf, N. E.; Criton, M.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 65.

³ Ziegler, P. F.; Orchim, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 443.

⁴ Degering, E. F.; Binkley, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3250.

Schéma-19 : Synthèse de chloro-*N*-alkylsulfamoyle.**I-2-Chloration des sulfoxydes :**

En général, les sulfoxydes réagissent rapidement avec le chlorure de sulfuryle pour donner les sulfoxydes chlorés correspondants. En effet l'éthanolphénylsulfoxyde (**80**) est converti en chloroéthylphénylsulfoxyde (**81**) (Schéma-20)⁵.

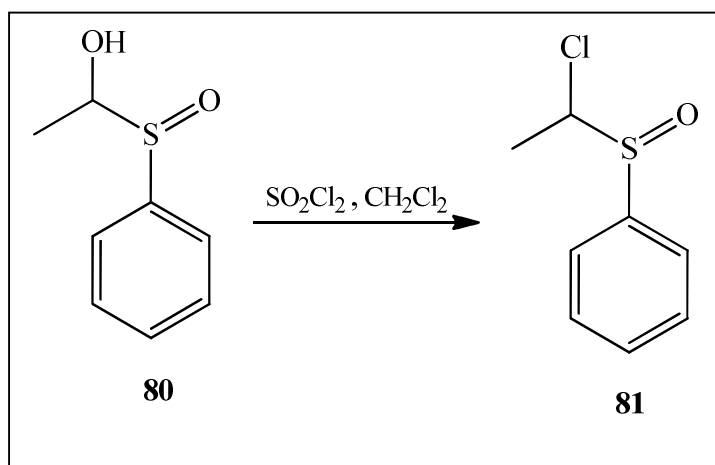


Schéma-20: Chloration des sulfoxydes.

II-SYNTHESE DES CYCLOSULFAMIDES SYMETRIQUES ET DISSYMETRIQUES :

Nous avons préparé les sulfamides symétriques à partir des amines primaires et chlorure de sulfuryle, puis la synthèse des cyclosulfamides par cyclisation intermoléculaire ou bien intramoléculaire réalisé en milieu basique.

⁵Tin, K. C.; Durst, T. *tetrahedron Lett.* **1970**, 4643.

II-1-Synthèse des sulfamides symétriques :

Nous avons exploité une méthode récente développée par Dougherty⁶ pour synthétiser les sulfamides (**83a-f**) (Schéma-21). Cette méthode utilise la triéthylamine comme base pour la déprotection d'amines primaires halogéno-hydrate (**82a-f**) à 0°C pendant 15 minutes ensuite l'addition de chlorure de sulfuryle. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant 45 minutes et à température ambiante pendant 3 heures.

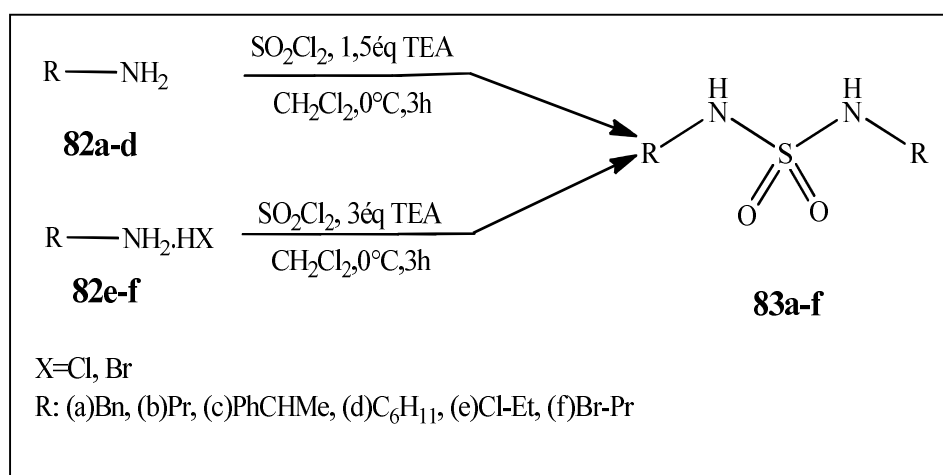


Schéma-21 : Synthèse des sulfamides symétriques.

Après recristallisation dans l'éther, les sulfamides linéaires sont obtenus sous forme de poudre blanche avec un rendement de (50-90%).

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **83a-f** sont rassemblées dans le tableau-1.

⁶ a) Dougherty, J. M.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Moore, D. J.; Klien, T. A.; Snelgrove, K. A.; Hanson, P. R. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 9782. b) Danek, S. K.; Kelly, D. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031-2039. c) Jun, J. H.; Dougherty, J. M.; Jimenez, M. S.; Hanson, P. R. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 8901-8912.

Tableau-1 Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides **83a-f**.

Réf	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f *	Rdt [%]
83a	276	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	182-183	0.42	69
83b	180	C ₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	110-111	0.44	66
83c	304	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	80-82	0.40	70
83d	260	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	148-150	0.33	50
83e	221	C ₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	80-82	0,44	85
83f	337,8	C ₆ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₂ S	89-91	0,51	90

* : solvant d'élution [CH₂Cl₂/ MeOH : 99/1].

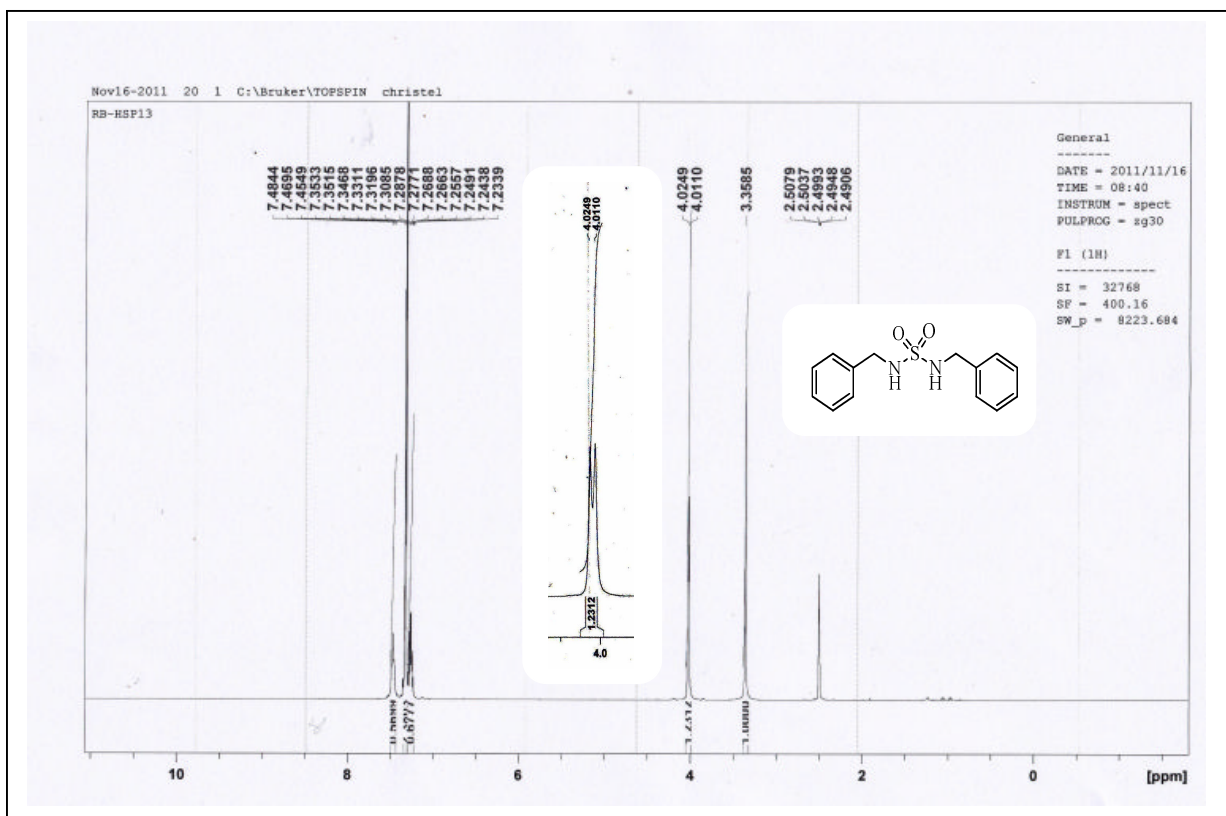
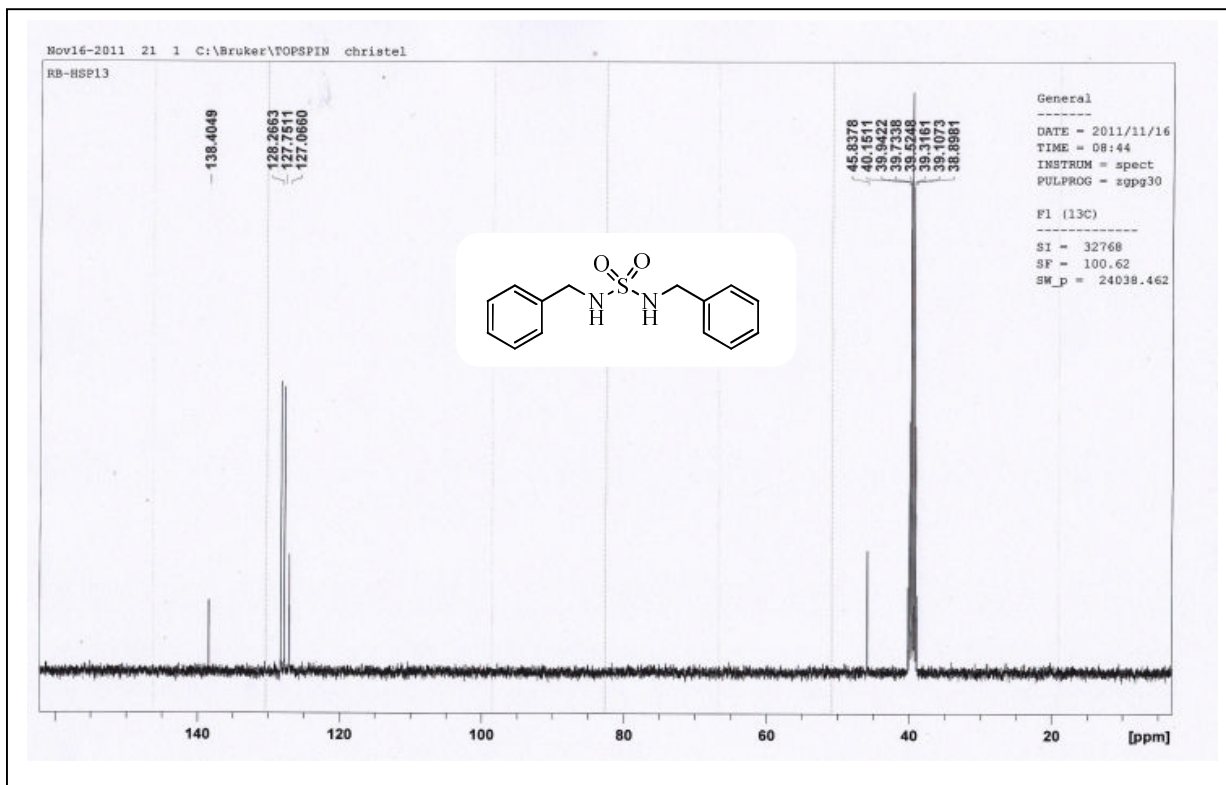
II-1-1- Caractérisation :

Les sulfamides ont été identifiés par les données spectroscopiques **IR**, **RMN ¹H** et **SM**.

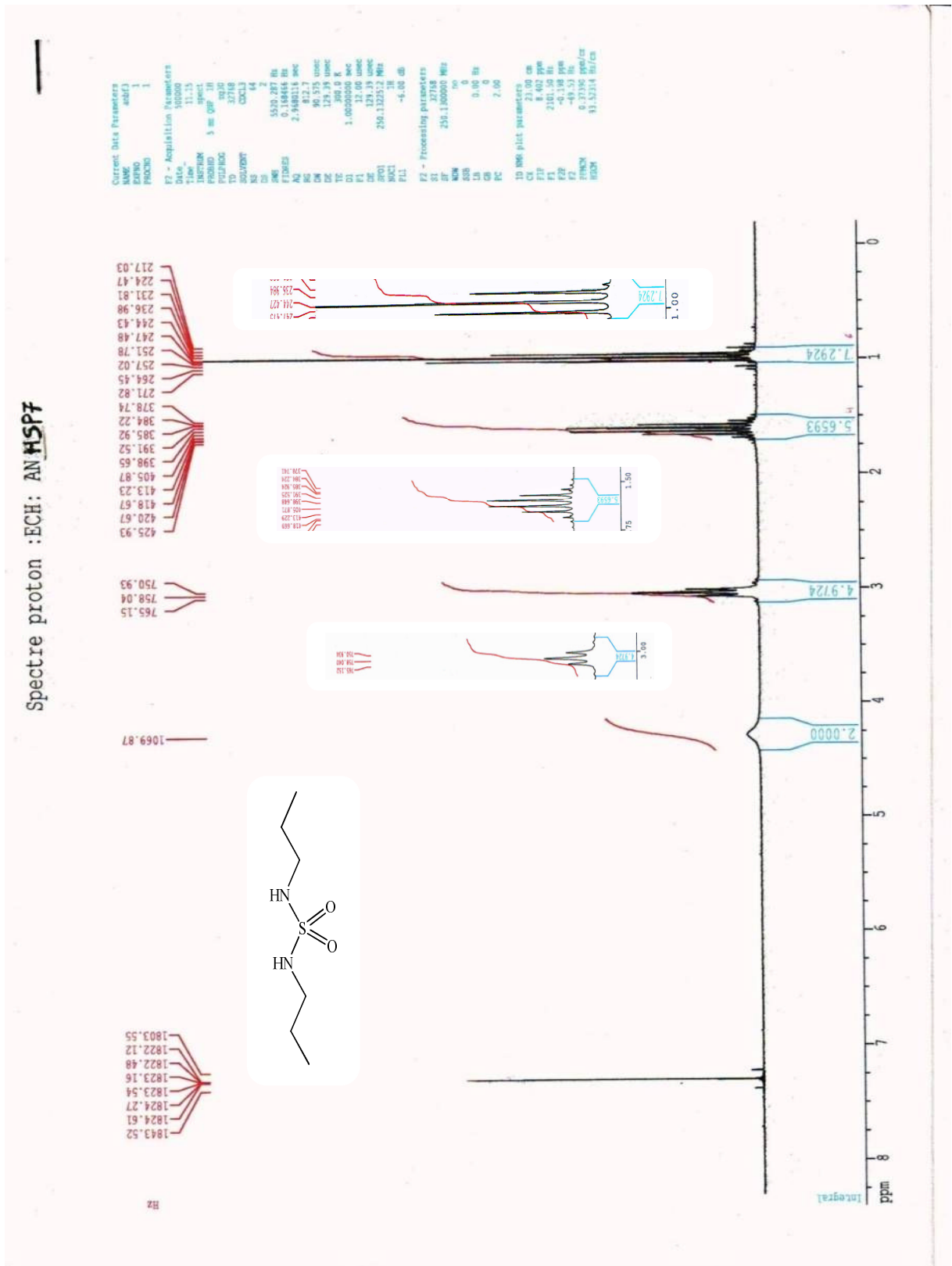
En **IR**, les composés **83a-f** sont facilement identifiés par la présence de la bande caractéristique du groupement NH apparaît entre 3500 et 3300 cm⁻¹ et les deux bandes du motif sulfone vers 1320 et 1130 cm⁻¹.

En **RMN ¹H**, les sulfamides sont caractérisés par un signal du proton NH apparaît entre 4,25 et 4,50 ppm.

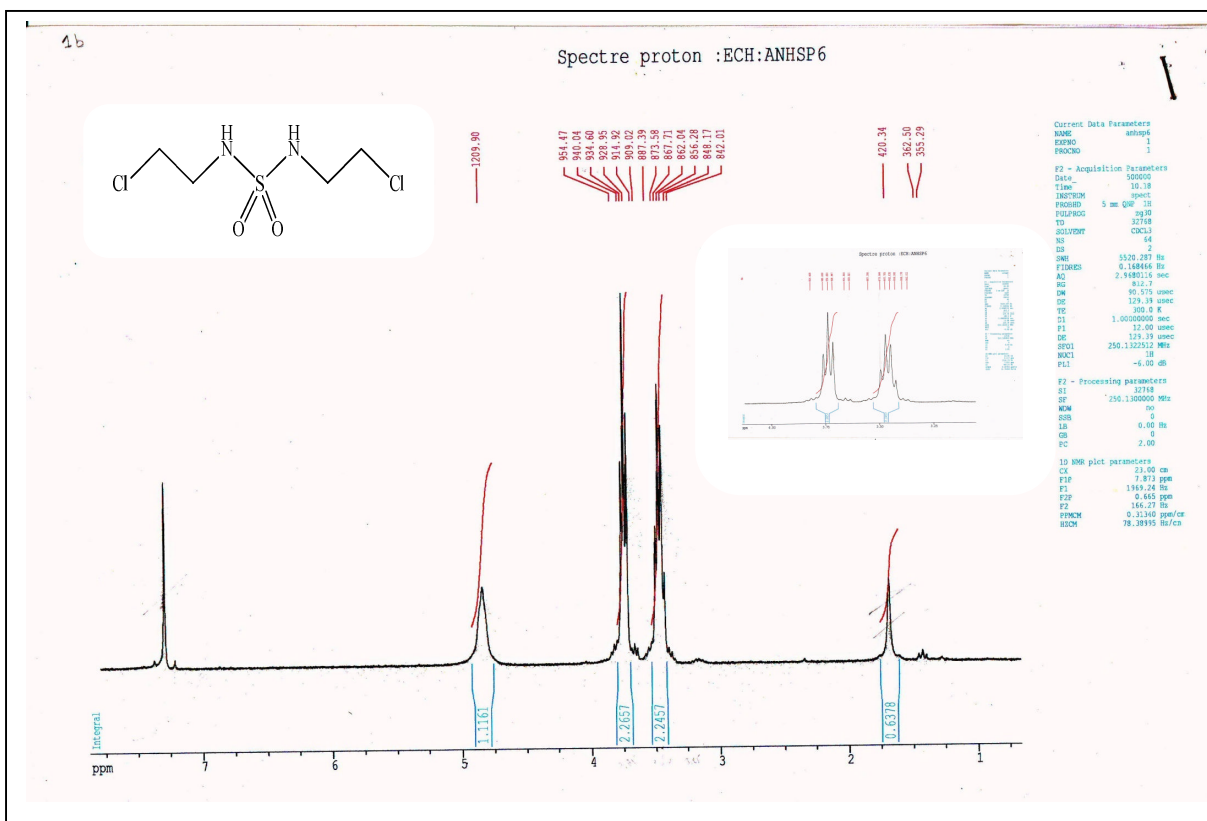
En **SM**, les structures des sulfamides sont confirmées par l'apparition du pic moléculaire [M].

Spectre 1 : RMN ¹H du composé 83a.Spectre 2 : RMN ¹³C du composé 83a.

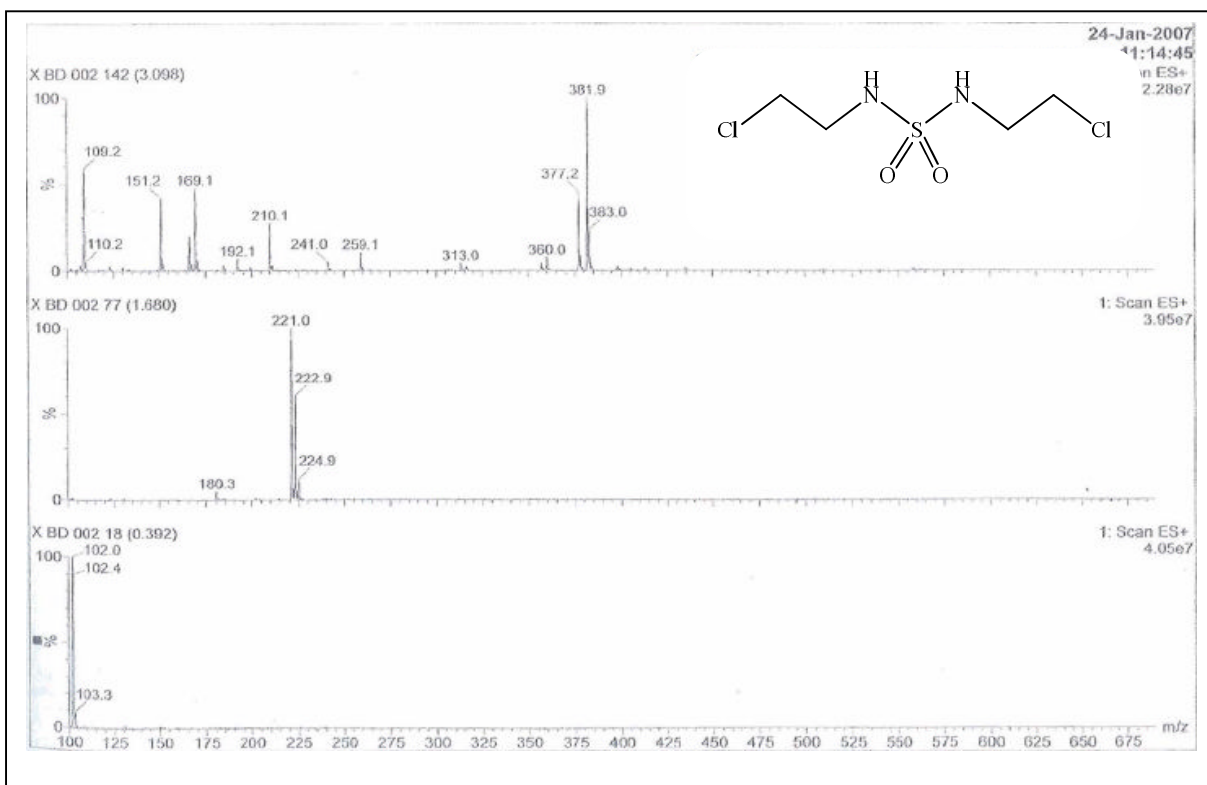
Spectre 3 : RMN ¹H du composé 83b.



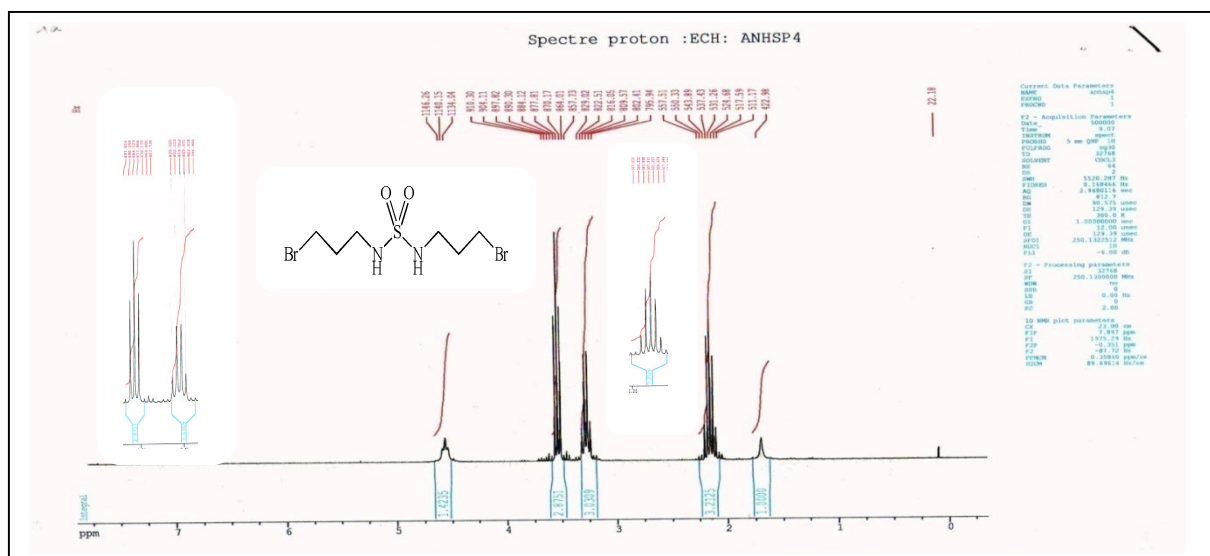
Spectre 4: RMN ¹H du composé 83e.



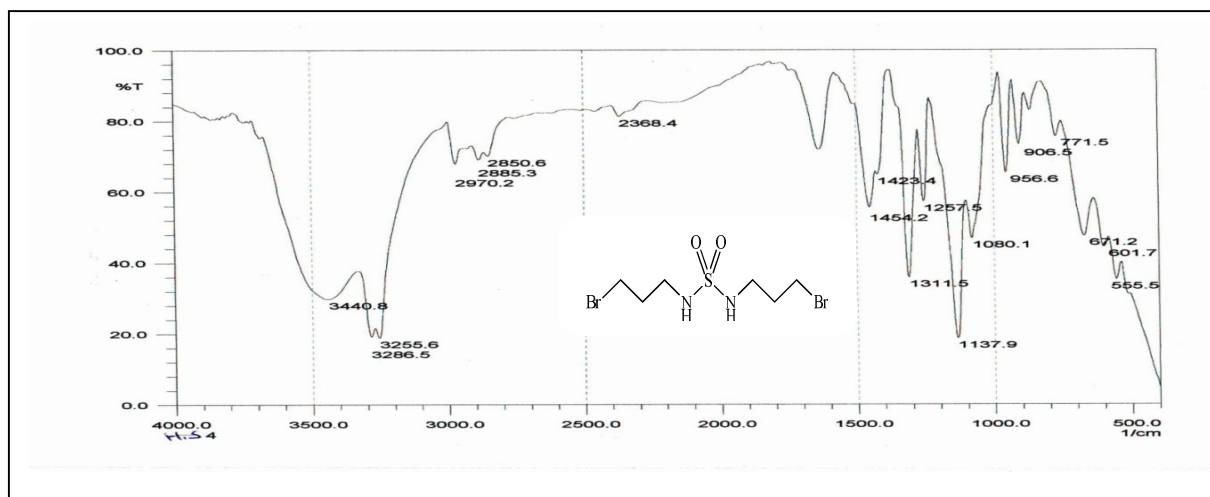
Spectre 5: SM du composé 83e.



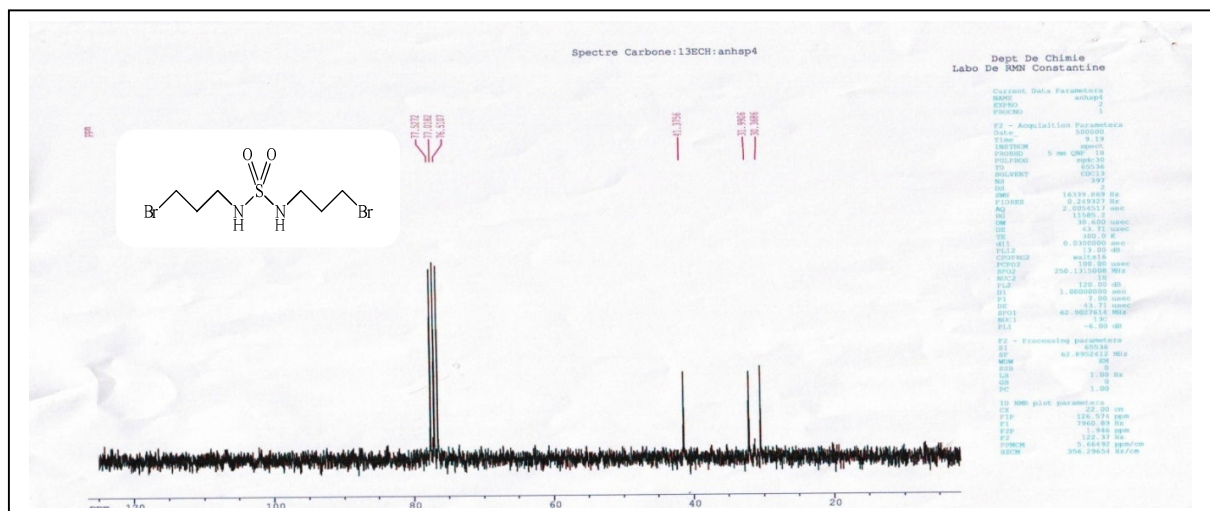
Spectre 6: RMN ¹H du composé 83f.



Spectre 7: IR du composé 83f.



Spectre 8: RMN ¹³C du composé 83f.



II-2- Cyclisation des sulfamides symétriques :

II-2-1- Cyclisation intermoléculaire :

Les produits (**83a-d**) que nous avons préparé présentent deux sites nucléophiles puissants, ce qui permet la cyclisation intermoléculaire avec le dibromoéthane en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans l'acétone pour accéder aux cyclosulfamides symétriques (**84a-d**) (**Schéma-22**).

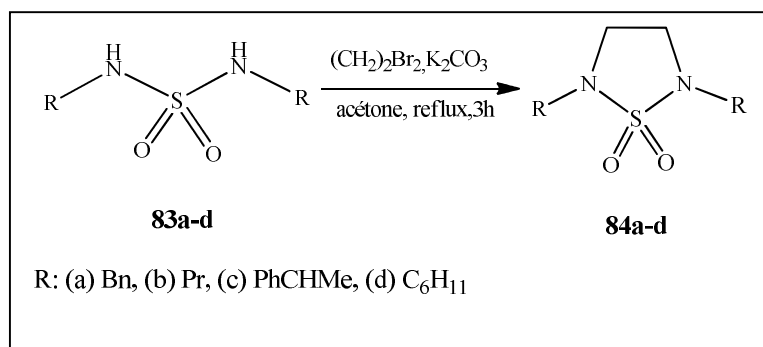


Schéma-22: Synthèse des cyclosulfamides symétriques.

Le suivi par ccm montre l'apparition des produits cyclisés au dessus des produits de départ et moins révélé à la ninhydrine. Après purification sur colonne de gel de silice éluee au dichlorométhane, les cyclosulfamides symétriques se présentent sous forme de solide pour les produits (**84a, c**) et une huile pour les produits (**84b, d**).

Les caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides symétriques **84a-d** sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau-2 Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides symétriques **84a-d**.

Réf	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f *	Rdt [%]
84a	302	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	63-65	0,45	61
84b	206	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	huile	0,47	64
84c	330	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	146-148	0,44	65
84d	286	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	huile	0,41	60

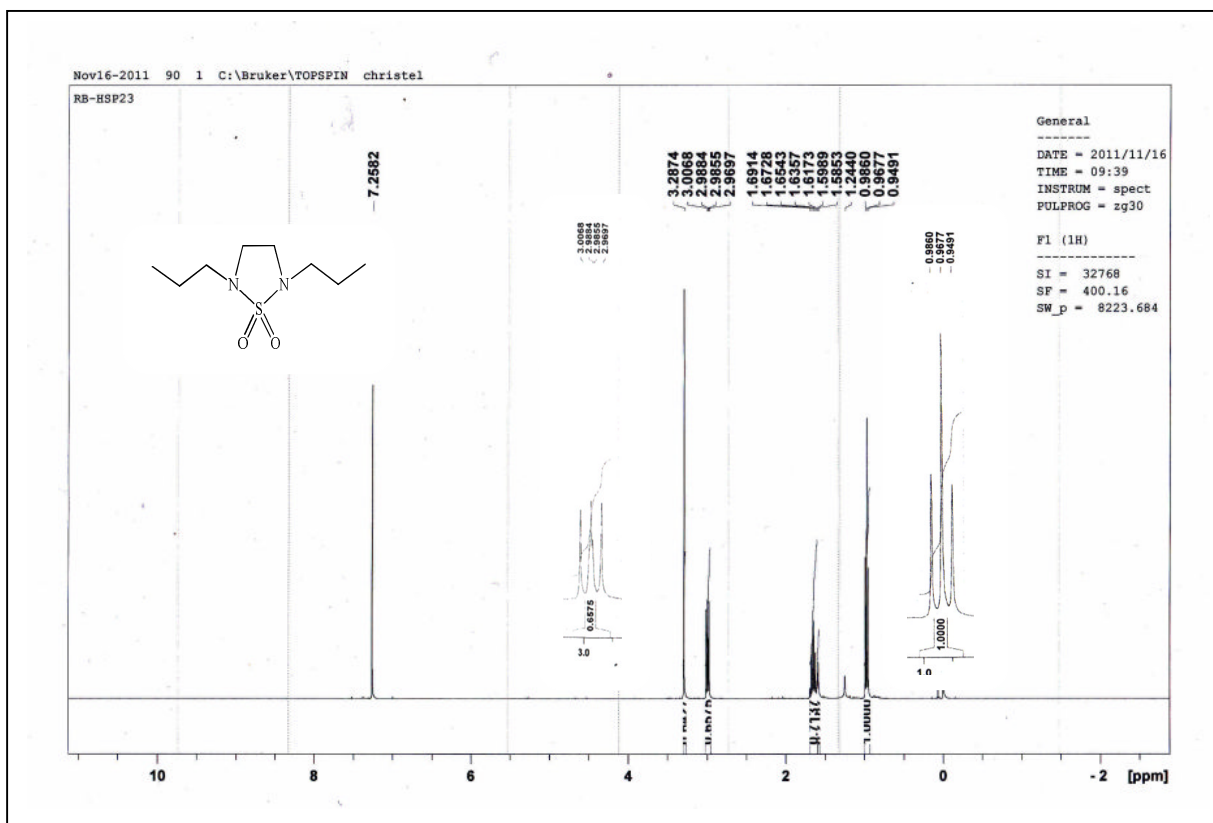
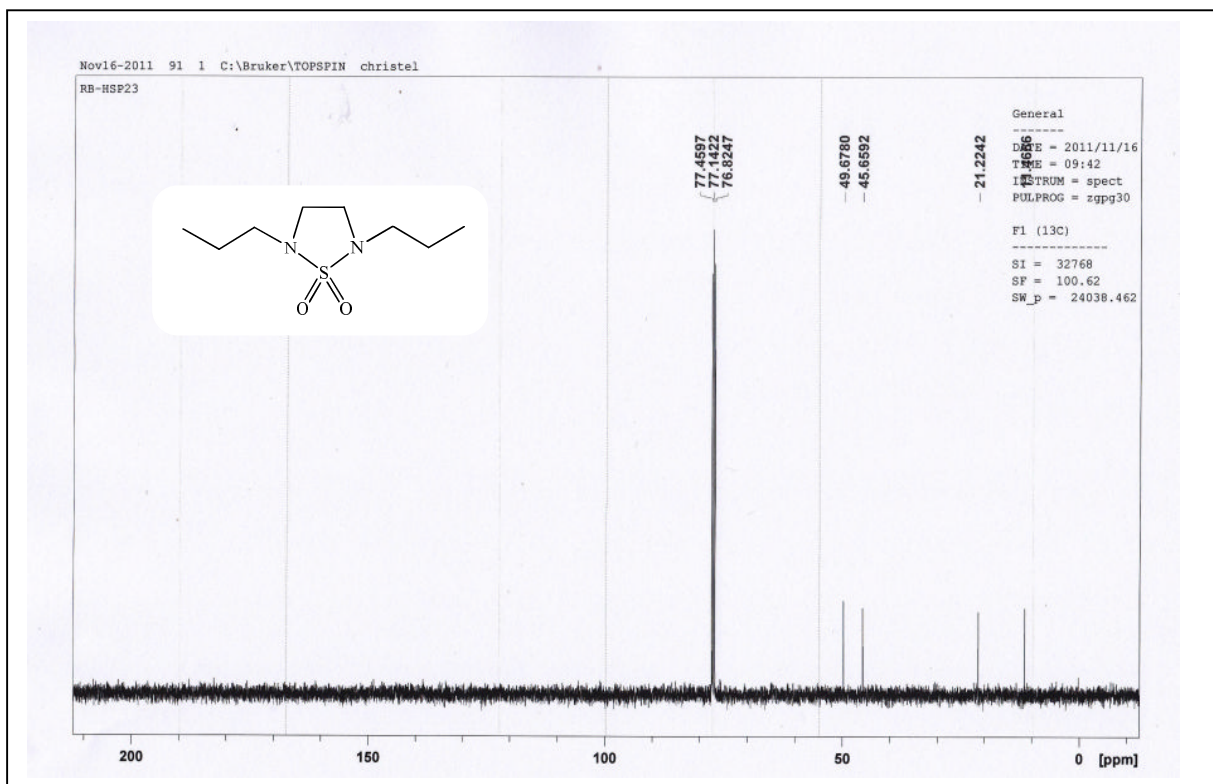
* : solvant d'élution [CH₂Cl₂].

II-2-1-1- Caractérisation spectrale

Les structures des produits cyclisés **84a-d** ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques **IR**, **RMN ¹H** et **RMN ¹³C**.

En **IR**, la cyclisation intermoléculaire est confirmée par la disparition de la bande d'absorption du groupement NH du sulfamide.

Le spectre de **RMN ¹H** des cyclosulfamides symétriques, montre l'absence du signal du proton de l'azote et l'apparition des deux nouveaux signaux des protons du méthylène des cyclosulfamides vers 3,28 ppm.

Spectre 11: RMN ¹H du composé 84b.Spectre 12: RMN ¹³Cdu composé 84b.

II-2-2- Cyclisation intramoléculaire :

Les sulfamides (**83e**) et (**83f**) ont subi une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (K_2CO_3) dans l'acétone (CH_3COCH_3) à température ambiante pour accéder aux cyclosulfamides à cinq chaînons ou à six chaînons respectivement avec de bons rendements (**Schéma-23**).

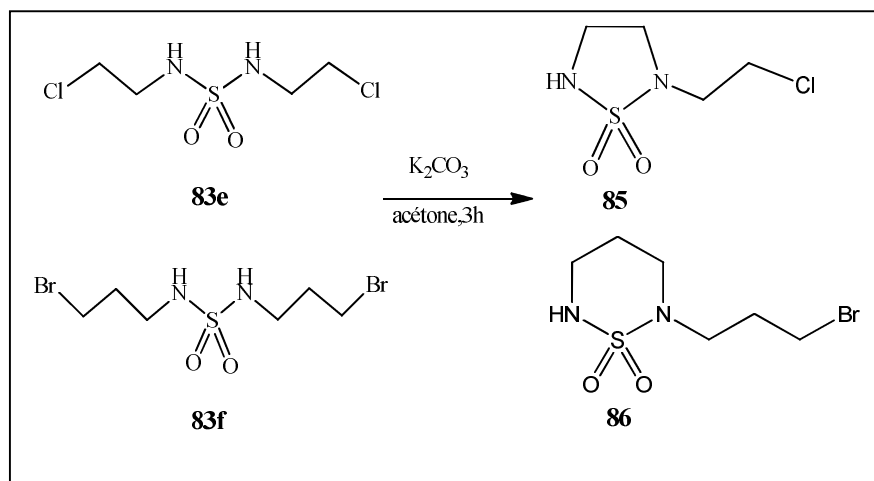


Schéma-23 : Synthèse des cyclosulfamides dissymétriques.

Sur plaque CCM ces cyclosulfamides apparaissent moins polaires que leurs précurseurs et ils sont recueillis sous forme des huiles après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

Dans le tableau suivant seront récapitulées toutes les caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides **85** et **86**.

Tableau-3 Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides **85** et **86**.

Réf	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f *	Rdt [%]
85	184,5	C ₄ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	huile	0,49	72
86	256,9	C ₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	huile	0,57	80

* : solvant d'élution [CH_2Cl_2].

II-2-2-1- Caractérisation :

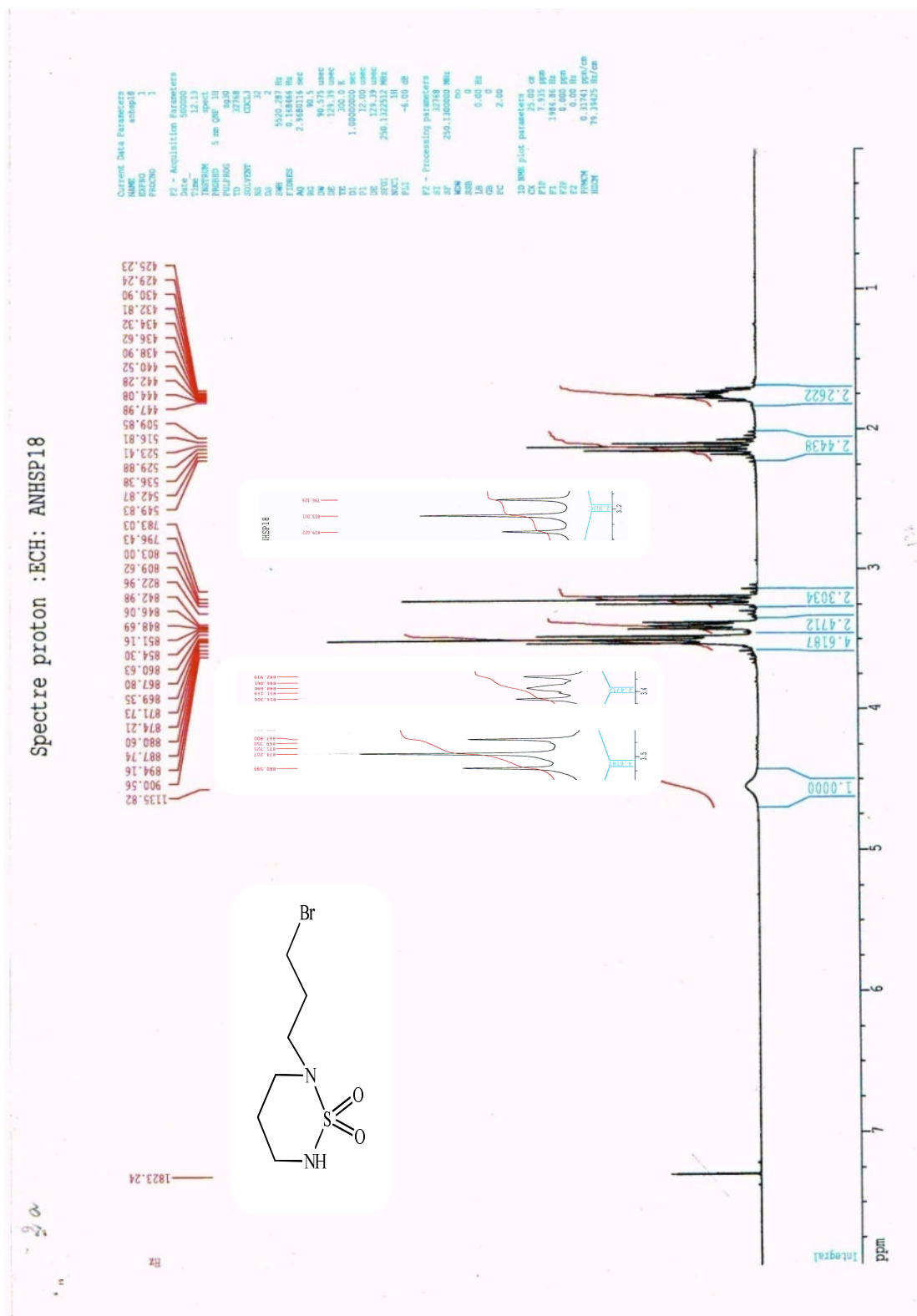
Les cyclosulfamides ont été illustrés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN ¹H** et **SM**.

En **IR**, la formation des cyclosulfamides est illustrée par l'apparition de la bande du groupement NH ($\nu_{\text{NH}} = 3298 \text{ cm}^{-1}$).

En **RMN ¹H**, la structure des cyclosulfamides a été confirmée par l'apparition des deux nouveaux signaux vers 3,40 et 3,55 ppm correspondants aux deux protons du CH₂ des cyclosulfamides.

En **SM**, la structure des composés cyclisés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire $[M+1]^+$ d'abondance relative de 100%.

Spectre 15: RMN ¹H du composé 86.



Conclusion

Nous avons développé la synthèse des nouveaux sulfamides et cyclosulfamides en utilisant principalement la condensation de chlorure de sulfuryle avec les amines primaires pour générer le fragment sulfamide (NH-SO₂-NH) qui est le responsable de l'activité antibactériennes dans ces molécules bioactives.

Ainsi, la synthèse des cyclosulfamides à cinq et à six chaînons se fait en deux étapes : duplication et cyclisation.

La cyclisation est effectuée soit d'une façon intermoléculaire par le biais de dibromoéthane ou bien d'une façon intramoléculaire dans le cas où les sulfamides synthétisés portants dans leurs squelettes un bon groupement partant chlore ou brome.



DEUXIEME PARTIE

Les phosphonates

Chapitre I

Aperçu bibliographique sur les phosphonates

Les composés contenant un atome de phosphore présentent une classe importante en chimie organique à cause de leurs diverses applications dans le domaine de la médecine⁴, de l'agriculture⁵, l'industrie⁶ et la synthèse organique⁷. Certains sont des antibiotiques ou des antiviraux⁸, et d'autres peuvent être utilisés comme insecticides ou herbicides⁹.

La réactivité chimique du groupement phosphoryle (P=O) peut affecter l'activité biologique des composés contenant ce motif avec une amélioration de l'index thérapeutique des structures analogues.

Les acides phosphoniques liés à une pyrimidine sont décrits comme des classes importantes de composés ayant un potentiel biologique autant que bioisostères, par

⁴ a) Venkatachalam, T.; Samaeml, K.; Uekum, F.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1703. b) Nordqvist, A.; Nilsson, T. M.; Röttger, S.; Odell, R. L.; Krajewski, W. W.; Andersson, E. C.; Larhed, M.; Mowbray, L. S.; Karlen, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5501. c) Jokanovic, M. *Toxicol. Lett.* **2009**, 190, 107.

⁵ a) Sharma, D.; Nagpal, A.; Pakade, Y. B.; Katnoria, J. K. *Talanta.* **2010**, 82, 1077. b) Rickard, D. A. *J. Plant Nutr.* **2000**, 23,161. c) Chen, J.; Duan, C.; Guan, Y. J. *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2010**, 878, 1216. d) Hosseini, S. H.; Khalkhali, R. A.; Noor, P. *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 1049. e) Kenawy, A.; Sharaf, M. *Alexandria Sci. Exch. J.* **2008**, 29, 123.

⁶ a) Tarasova, N. P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 300. b) Johnson, N.; Hyde, N.; McMillan, J. *Spec. Chem.* **1996**, 16, 68. c) Singh, B. K. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 156. d) Plesu, N.; Ilia, G.; Sfirloaga, P.; Iliescu, S. *J. Mater. Sci.* **2009**, 44, 6437.

⁷ a) Wärme, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 483. b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, 10, 301. c) Mohamed, N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 683. d) Aitken, R. A.; Karodia, N. *In Organophosphorus Reagents; Murphy, P. J., Ed.; Oxford Univ.: Oxford.* **2004**. p51. e) Weber, L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 741. f) Han, S. Y.; Kim, Y. A. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 2447.

⁸ Johnstone, W.; Rose, M. E. *Tetrahedron.* **1979**, 35, 2169.

⁹ Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C.V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6177.

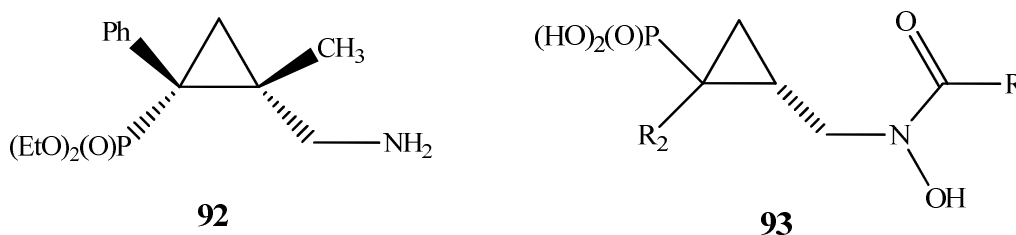


Figure 19: Structures chimiques des cyclopropyl-phosphonates.

II-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES COMPOSÉS CONTENANT LE MOTIF PHOSPHONATE :

Plusieurs travaux ont été consacrés à la synthèse des composés contenant le motif phosphonate qui sont décrits dans la littérature, nous citerons quelques exemples concernant la réaction d'Arbuzov à partir de trialkylphosphite.

II-1-La réaction d'Arbuzov :

Parmi les méthodes les plus utilisés pour la synthèse des phosphonates on retrouve la réaction de Michaelis-Arbuzov. Cette réaction a été mise au point par Michaelis¹² en 1898 et a été explorée en détail par Arbuzov¹³ quelques années après.

La réaction d'Arbuzov permet la formation du groupement phosphonate à partir d'halogénure d'alkyle et de phosphite de trialkyle à chaud (**Schéma-24**).

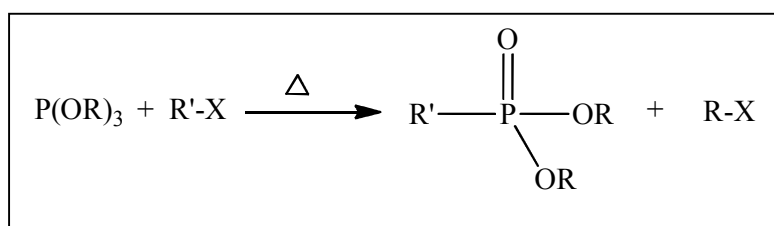


Schéma-24: Réaction de Michaelis-Arbuzov.

¹² Michaelis, A.; Kachne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048.

¹³ Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

Le mécanisme de cette réaction se fait par une substitution de l'halogénure par le groupement phosphonate selon le schéma suivant (**Schéma-25**).

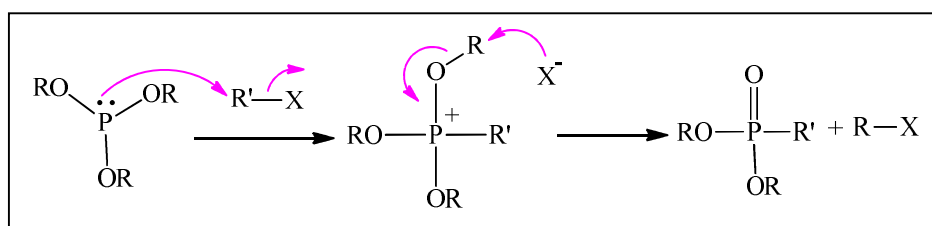


Schéma-25: Mécanisme de la Réaction de Michaelis-Arbuzov.

La réaction de trialkylphosphite avec les α -halogéno-cétones subit une réaction de compétition entre la réaction d'Arbuzov et une autre réaction dite de Perkow^{14,15} qui conduit à la formation d'un phosphate de vinyle (**Schéma-26**).

Cette réaction est une réaction parasite, due à l'introduction des cétones chlorées ou bromées en position α . Afin de supprimer cette réaction secondaire, il est nécessaire de recourir à des électrophiles plus réactifs, les cétones iodées sont moins sujettes à la réaction de Perkow¹⁶ et exclut l'utilisation d'halogénures secondaires comme les cétones cycliques.

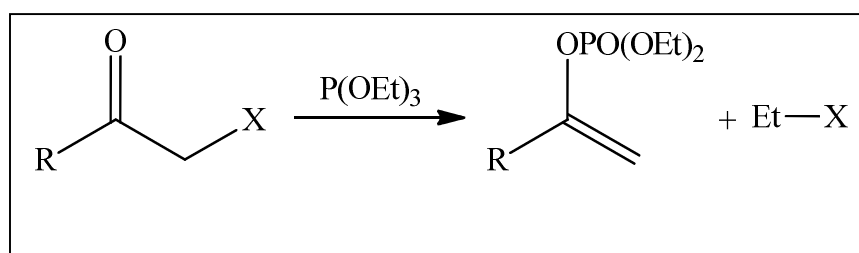


Schéma-26: Réaction de Perkow.

¹⁴ Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307.

¹⁵ a) Perkow, W.; Ullerich, K.; Meyer, F. *Naturwiss.* **1952**, 39, 353. b) Perkow, W. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 755.

¹⁶ Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607.

Le mécanisme de la réaction est de type Michaelis-Arbuzov suivi d'un réarrangement (**Schéma-27**).

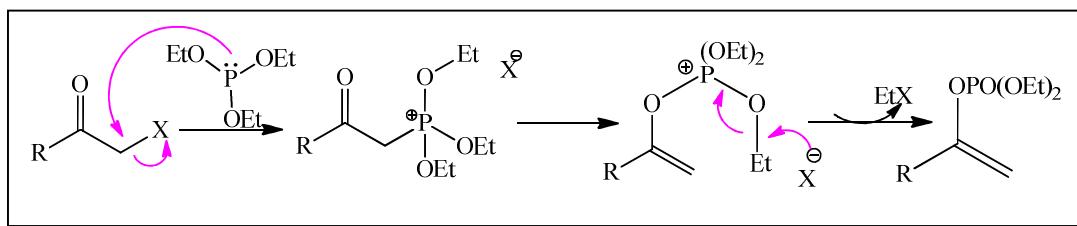


Schéma-27: Mécanisme de la Réaction de Perkow.

II-2-Synthèse des phosphonates :

II-2-1-Synthèse des amidophosphonates :

Parmi les méthodes les plus récentes de synthèse des phosphonates qui sont décrites dans la littérature, on peut citer celle qui a été réalisée par notre équipe¹⁷ et qui décrit la synthèse des amidophosphonates par la méthode d'Arbuzov en utilisant le triéthylphosphite.

Guezane Lakoud et al¹⁷ ont synthétisé les amidophosphonates (**95**) en deux étapes : la 1^{ère} étape consiste à la réaction d'acylation des aminoesters avec le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C pour former les 2-Chloroacétamide-2-alkylacétates de méthyle (**94**), la 2^{ème} étape se traduit par l'introduction des groupements phosphonate selon la réaction d'Arbuzov en présence de triéthylphosphite avec de bon rendement. (**Schéma-28**).

¹⁷ Guezane Lakoud, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. **2012**, 187, 762.

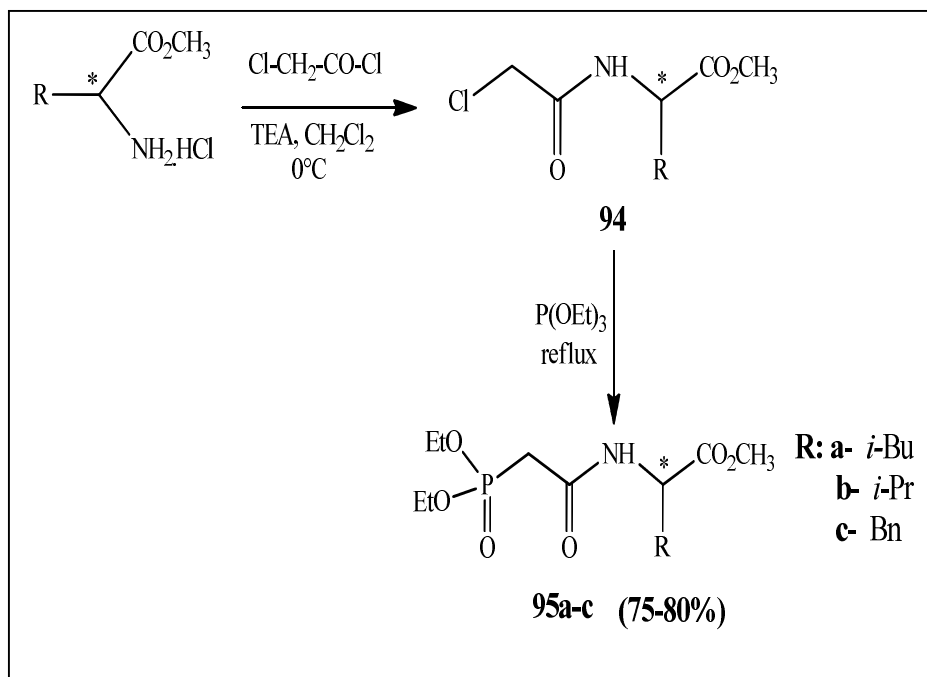


Schéma-28: Synthèse des amidophosphonates.

II-2-2-Synthèse de diisopropyl phosphonate pyrimidine :

Le traitement de composé (**96**) avec un excès de triisopropylphosphite dans le micro-onde conduit au phosphonate correspondant (**97**) (schéma-29)¹⁸.

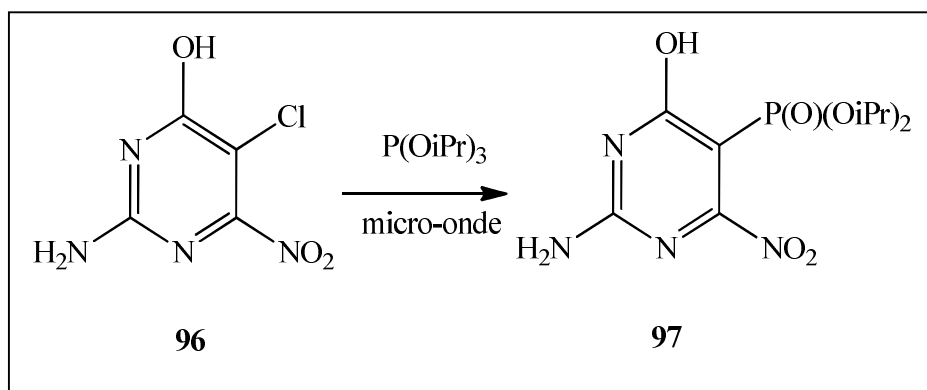


Schéma-29: Synthèse de diisopropyl phosphonate pyrimidine.

¹⁸ Jansa, P.; Hradil, O.; Baszczyński, O.; Dračinský, M.; Klepetářová, B.; Holý, A.; Balzarini, J.; Janeba, Z. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 865.

II-2-3-Synthèse des β -hydroxyphosphonates :

L'ouverture de phényl glycidyl éther (**98**) avec différents esters de phosphite (triisopropylphosphite, triphénylphosphite et triéthylphosphite) en présence d'un catalyseur $\text{Al}(\text{OTf})_3$ dans le n-hexane à reflux conduit aux β -hydroxyphosphonates (**99**) (Schéma-30)¹⁹.

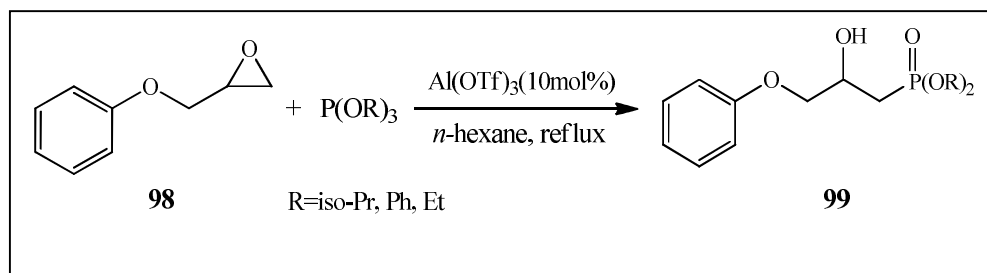


Schéma-30: Synthèse des β -hydroxyphosphonates.

II-2-4-Synthèse des α -céto-phosphonates :

Liu et al²⁰ ont synthétisé des α -céto-phosphonates (**101**) à partir d'un chlorure d'acyle (**100**) et triéthyl/triméthyl phosphite à température ambiante (Schéma-31).

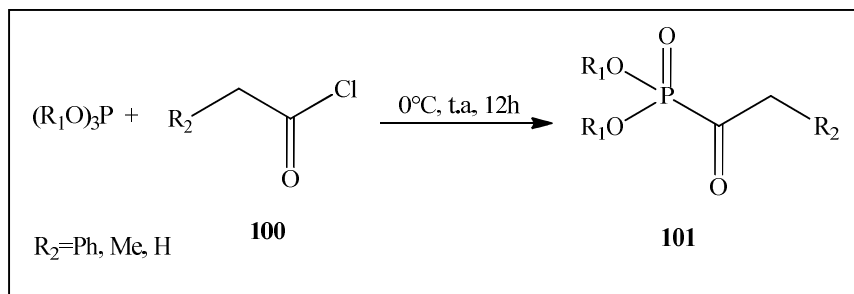


Schéma-31: Synthèse des α -céto phosphonates.

II-2-5-Synthèse des phosphonates contenant le cyclopropane :

La phosphorylation des chlorures d'acides 1-méthyl-2,2-dichloro-cyclopropane carboxylique (**102**) avec des dérivés du phosphore tri- et tétravalent, permet la formation d'un phosphonate contenant le cyclopropane (**103**) (Schéma-32)²¹.

¹⁹ Sobhani, S, Vafae, A, *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7691–7695.

²⁰ Liu, H.; Zhou, Y. G.; Yu, Z. k.; Xiao, W. J.; Liu, S. H.; He, H. W. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 11207.

Cette classe de produits s'avère augmenter la germination en laboratoire des céréales, légumes et graines végétales.

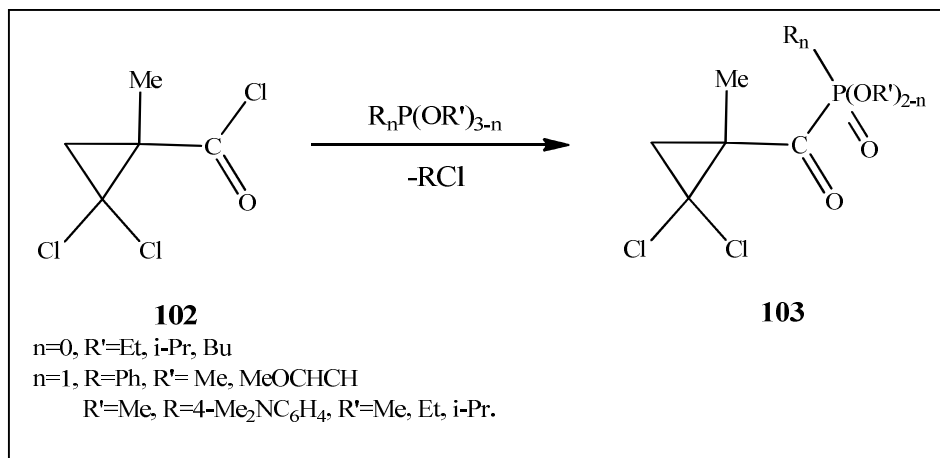


Schéma-32: Synthèse des α-céto phosphonate-méthyl-2,2-dichloropropyle.

II-2-6-Synthèse d'oxazolidinone phosphonate :

La phosphorylation de benzyloxazolidinone (**104**) est effectuée à partir de diphenyl ou diéthyl chlorophosphonate (**105a-b**) en présence de *n-BuLi* dans le THF à -78°C (**Schéma-33**)²².

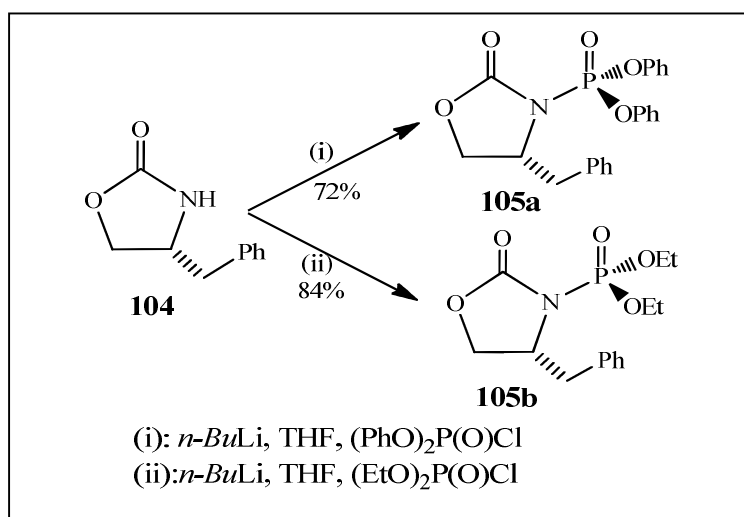


Schéma 33: Synthèse d'oxazolidinone phosphonate.

²¹ Mitrasov, Y N.; Simakova, E. A.; Antonova, I. I.; Kondrat'eva, O. V.; Skvortsov, V. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1386.

²² Jones, S.; Selitsianos, D. *Tetrahedron Asymmetry.* **2005**, 16, 3128.

III-REACTIVITE DES PHOSPHONATES :

III-1-Formation du cycle d'époxyde :

Le traitement de diméthyl 2-hydroxy-3-chloropropyl-phosphonate (**106**) avec le K_2CO_3 dans l'acétonitrile conduit de façon quantitative (99%) au époxyphosphonate (**107**) (Schéma-34)^{23,24}.

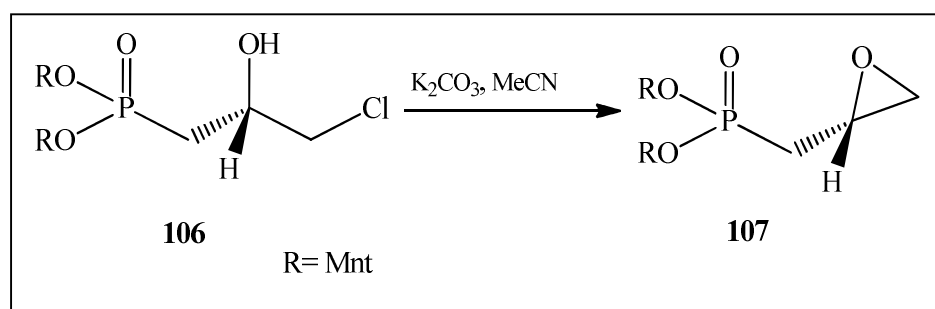


Schéma-34 : Synthèse d'époxyphosphonate.

III-2-Synthèse d'hydroxy-phosphonopyrrolidine :

La chimie de 3-oxo-pyrrolidine phosphonates a été très peu étudiée. Le traitement de la pyrrolidine (**108**) pendant 24 h, à température ambiante, par le TFA dans le DCM conduit à la réduction de la fonction cétone et la déprotection de la fonction amine pour obtenir le diméthyl 5-tert-butyl-3-hydroxy-1H-pyrrole 2-phosphonate (**109**) avec un rendement de 61% (Schéma-35)²⁵.

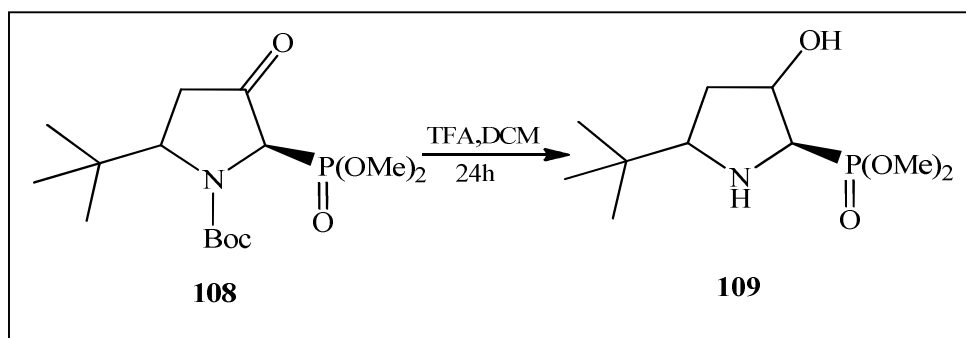


Schéma-35 : Synthèse de diméthyl 5-tert-butyl-3-hydroxy-1H-pyrrole 2-phosphonate.

²³ Nesterov, V. V.; Kolodiazhnyi, O. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 1677.

²⁴ Nesterov, V. V.; Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 6720.

²⁵ Davis, F. A.; Wu, Y.; Xu, H.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4523.

III-3-Condensation de chloroacétaldéhyde phosphorylé avec le diaminofurazane :

La Condensation de diéthoxyphosphorylphényl- α -chloroacétaldéhyde (**110**) avec le diaminofurazane (**111**) dans l'acétonitrile donne un Hémiaminal (**112a**) (R=H) et la même réaction conduite dans l'éthanol donne le O,N-acétal²⁶ (**112b**) (R=Et)

(Schéma-36).

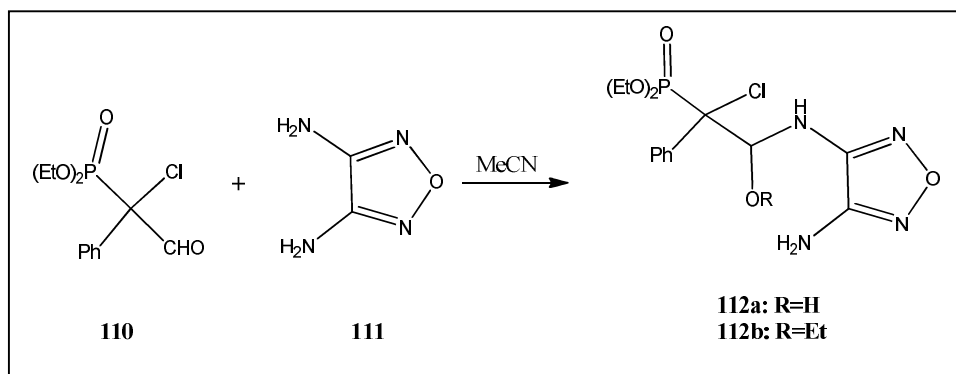


Schéma-36 : Condensation d'amine primaire-aldehyde fonctionnalisé avec le phosphorylé.

III-4-Synthèse des phosphonates bicycliques :

L'accès aux phosphonate bicycliques²⁷ (**114**) a été réalisé par une réaction de cycloaddition [2+2] entre des phosphonates vinyliques cycliques (**113**) et des cétones ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$)

(Schéma-37).

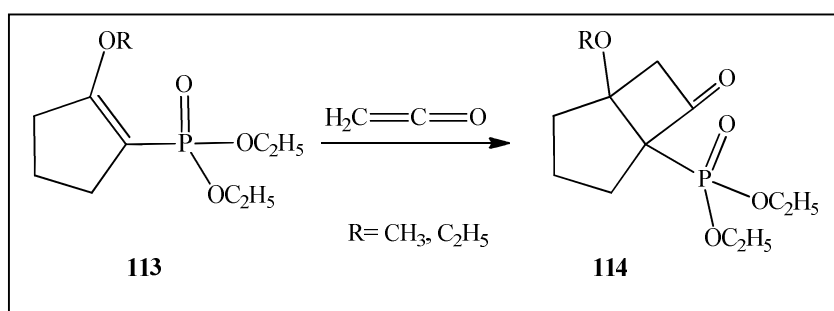


Schéma-37 : Synthèse des phosphonates bicycliques.

²⁶ Asadov, K. A.; Guseinov, F. I.; Strunin, B. P.; Beskrovny, D.V.; Litvinov, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1059.

²⁷ Ruder, S. M.; Diag, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1, 1771.

CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons présenté une mise au point bibliographique sur l'activité biologique essentielle des composés contenant le motif phosphonate et nous avons développé la synthèse et la réactivité chimique de ces composés.

Chapitre II

Synthèse des Bis-phosphonoalkyl sulfamides et phosphonoalkyl cyclosulfamides

Vu l'importance des composés contenant le motif phosphonate sur le plan biologique et chimique, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail de synthétiser des nouvelles molécules des sulfamides linéaires et cycliques contenant le motif phosphonate. Ce motif est introduit dans les structures *via* la réaction de Michaelis-Arbuzov en utilisant le triéthylphosphite.

I- LE TRIETHYLPHOSPHITE :

Le triéthylphosphite est un réactif de base utilisé dans plusieurs transformations synthétiques, il permet l'accès à des composés intéressants contenant le motif phosphoryle.

Ce réactif est facilement obtenu à partir d'alcool primaire et du trichlorure de phosphore¹.

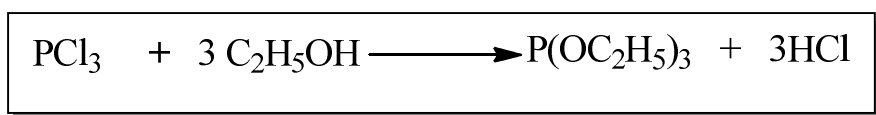


Schéma-38: Synthèse de triéthylphosphite.

Les trialkyles phosphites sont moins nucléophiles que les phosphines à cause des groupements alkoxy électroattracteurs, les réactions d'alkylation nécessitent la plupart du temps de longs chauffages.

Une des applications les plus courantes de ces composés est la réaction d'Arbuzov: elle consiste en l'addition de trialkylphosphite sur un dérivé halogéné pour conduire au phosphonate correspondant².

¹ Ford-Moor, A. H.; Perry, B. J. "*triéthylphosphite*". *Org. Synth.* **1963**, 42, 955.

² Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

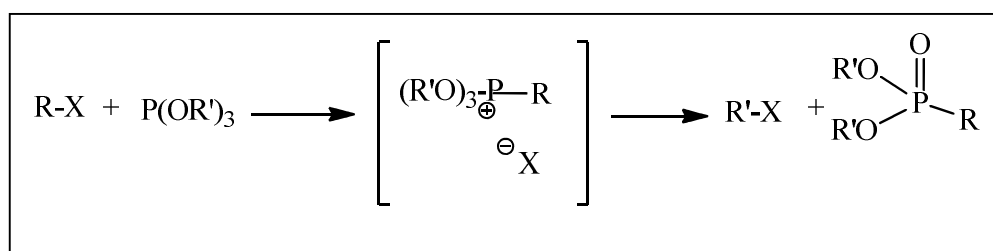


Schéma 39: Addition de trialkylphosphite sur un dérivé halogéné.

II-SYNTHESE DES BIS-PHOSPHONOALKYL SULFAMIDES :

Notre choix de synthèse est porté sur la réaction d'Arbuzov, qui est la méthode la plus performante utilisée pour l'introduction des groupements phosphonates, cette réaction permet d'accéder à ce type de composés de manière relativement simple.

Les sulfamides symétriques obtenus précédemment possèdent deux halogènes, la présence de ces deux sites actifs nous a permis de former la liaison P-C sur les deux cotés par la réaction d'Arbuzov.

Afin d'obtenir les bis-phosphonoalkyl sulfamides (**115-116**), nous avons traité les bis-halogénoalkyl sulfamides (**83e-f**) par le triéthylphosphite à reflux pendant six heures (**Schéma-40**).

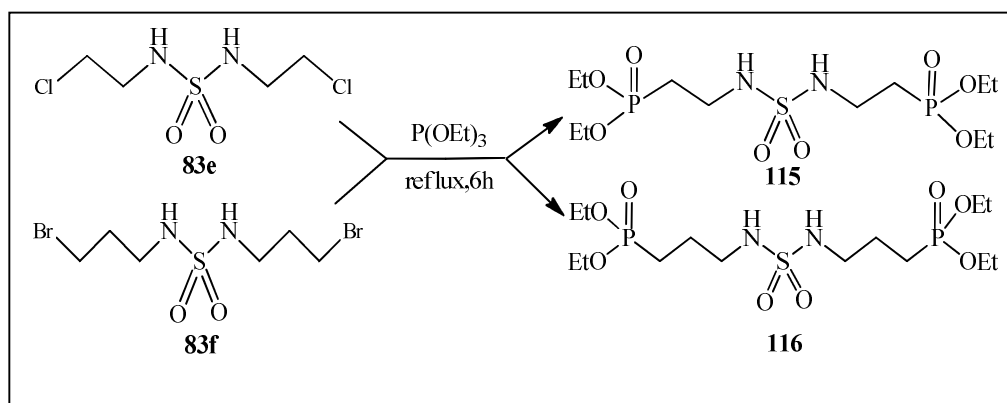


Schéma-40: Synthèse des bis-phosphonoalkyl sulfamides.

La plaque ccm montre que les bis-phosphoalkyl sulfamides sont plus polaires que leur précurseurs et bien révélés à la ninhydrine. Après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2), ils ont été recueillis sous forme d'une huile avec des rendements de 68-75%.

Le tableau-4 regroupe les caractéristiques physico-chimiques des composés **115** et **116**.

Tableau-4 Caractéristiques physico-chimiques des composés **115** et **116**.

Réf	M [g/mole]	Formule brute	R _f *	Rdt [%]
115	424	C ₁₂ H ₃₀ N ₂ O ₈ SP ₂	0,39	68
116	452	C ₁₄ H ₃₄ N ₂ O ₈ SP ₂	0,47	75

* : solvant d'éluion [CH₂Cl₂/ MeOH : 99/01].

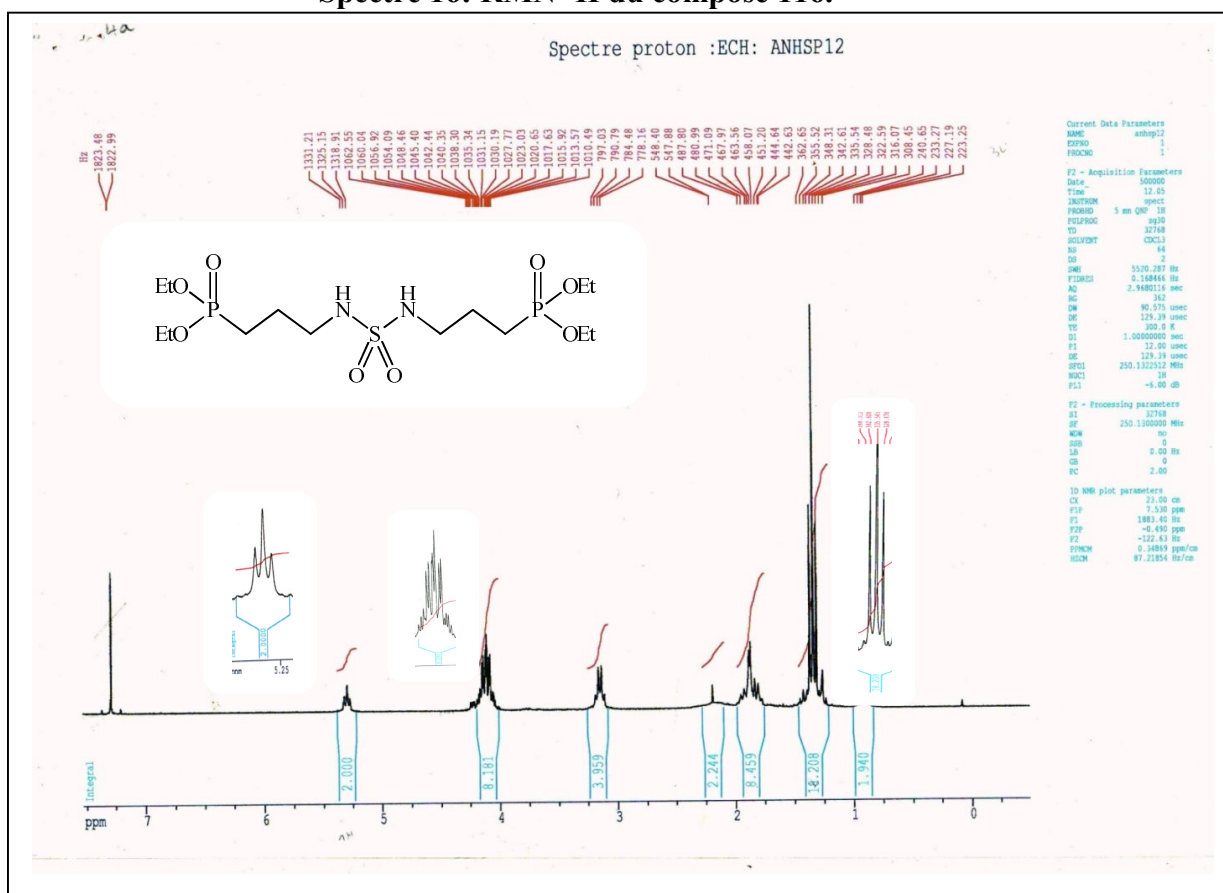
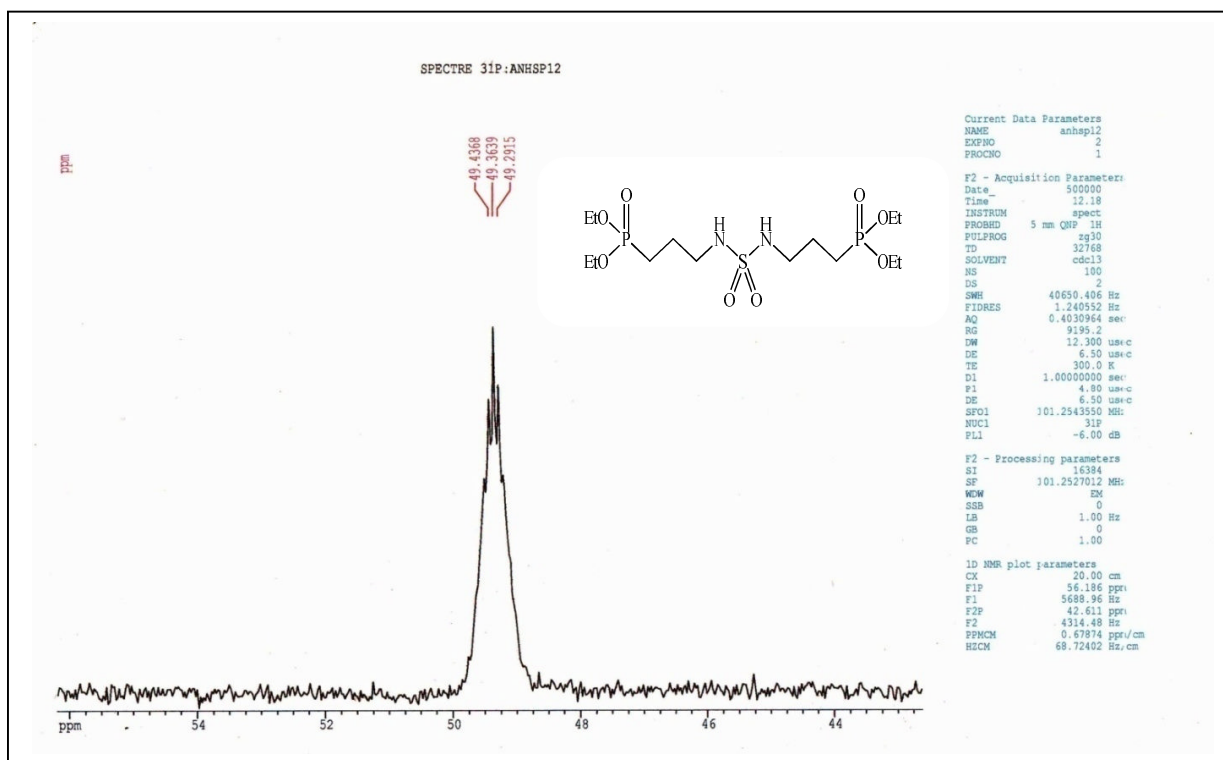
II-1- Caractérisation

Les structures bis-phosphonoalkyl sulfamides ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN ¹H** et **RMN ³¹P**.

En **IR**, les bis-phosphonoalkyl sulfamides sont caractérisés par une nouvelle bande du groupement (P=O) vers 1250 cm⁻¹ et une autre bande de (OEt) vers 1154 cm⁻¹.

En **RMN¹H**, les bis-phosphonoalkyl sulfamides sont caractérisés par l'apparition d'un massif qui correspond aux protons du (CH₃CH₂O) vers 4,10 ppm et d'un triplet correspond aux protons du (CH₃CH₂O) vers 1.25 ppm et un autre massif vers 1,8 ppm qui correspond aux protons du CH₂ adjacent du phosphore.

En **RMN³¹P**, ces composés sont caractérisés par l'apparition d'un signal du phosphore vers 49,36 ppm correspond au groupement phosphonate dans la molécule **116**.

Spectre 16: RMN ¹H du composé 116.Spectre 17: RMN ³¹P du composé 116

III- SYNTHÈSE DES PHOSPHONOALKYL CYCLOSULFAMIDES :

Les hétérocycles contenant le motif phosphonate sont des molécules très importantes dans la chimie organique, ainsi ils ont des activités biologiques très élevés et ils sont très peu décrits dans la littérature.

Dans la première partie de ce travail nous avons synthétisé des cyclosulfamides contenant des halogénures. Dans cette partie nous avons utilisé ces hétérocycles comme précurseurs pour préparer des nouveaux cyclosulfamides contenant le motif phosphonate.

Nous avons réalisé l'étape de phosphorylation par un chauffage de triéthylphosphite (5 ϵ q) à 120°C puis l'addition du cyclosulfamide (**85-86**) en absence du solvant, le milieu réactionnel porté à reflux pendant six heures (**Schéma-41**).

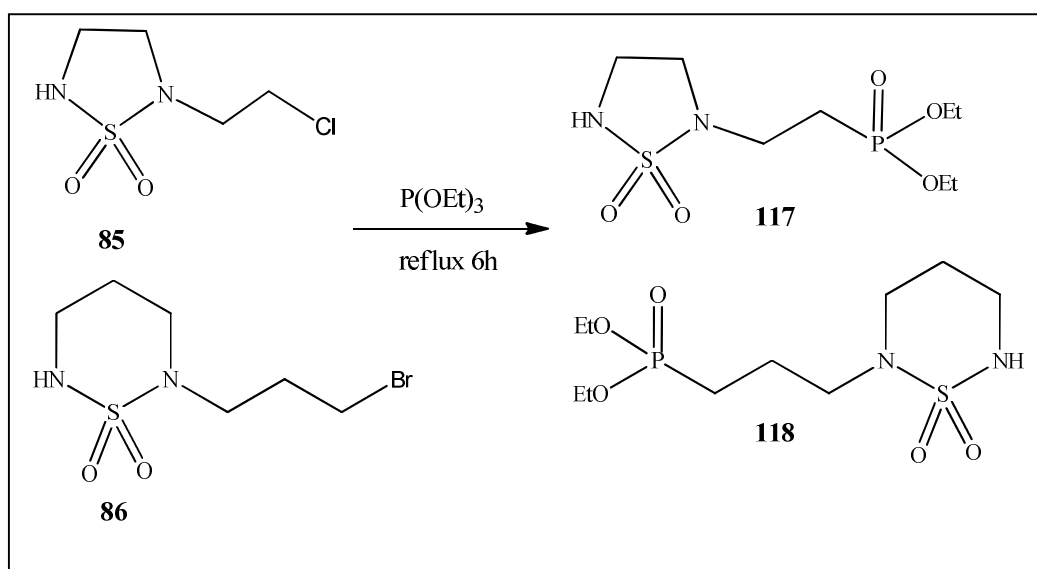


Schéma-41 : Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides.

Les phosphonoalkyl cyclosulfamides **117** et **118** sont obtenus sous forme d'une huile après une purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2).

Cette réaction est conditionnée par la formation de l'ion phosphonium comme intermédiaire et consiste en une attaque nucléophile du phosphite sur le dérivé halogéné.

Donc l'accès aux phosphonoalkyl cyclosulfamides repose sur la substitution nucléophile du Cl et Br par un groupement phosphonate, par la voie thermique de la réaction de Michaelis-Arbuzov suivant le mécanisme réactionnel ci-dessous:

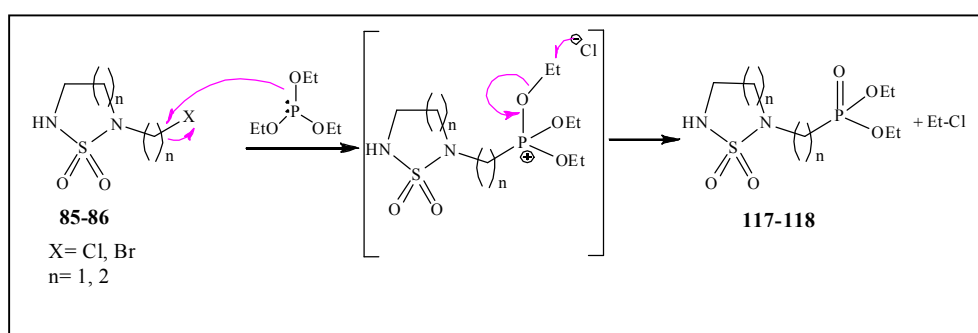


Schéma-42 : Mécanisme réactionnel proposé.

Le tableau 5 regroupe les caractéristiques physico-chimiques des composés 117 et 118.

Tableau-5 Caractéristiques physico-chimiques des composés 117 et 118.

Réf	M [g/mole]	Formule brute	R _f *	Rdt [%]
117	286	C ₈ H ₁₉ N ₂ O ₅ SP	0,41	70
118	314	C ₁₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ SP	0,49	72

* : solvant d'élution [CH₂Cl₂/ MeOH : 99/01].

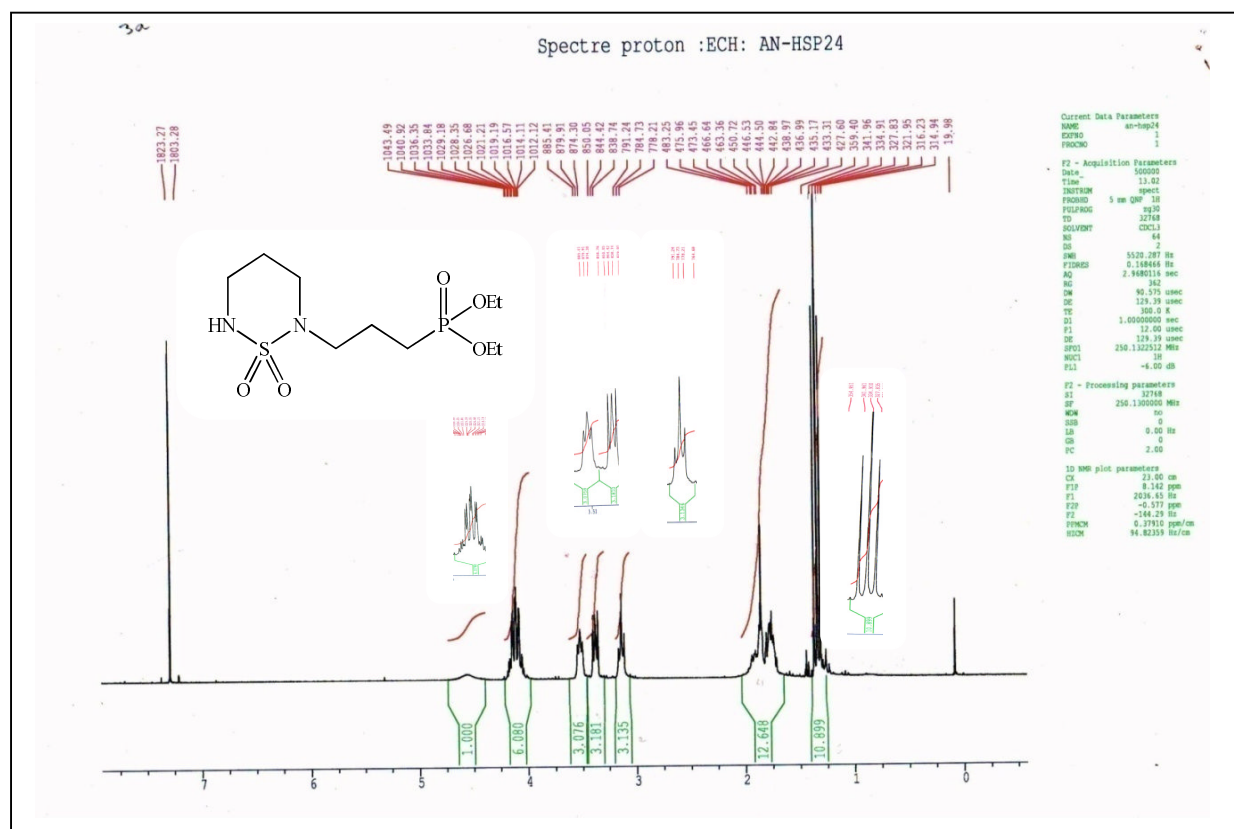
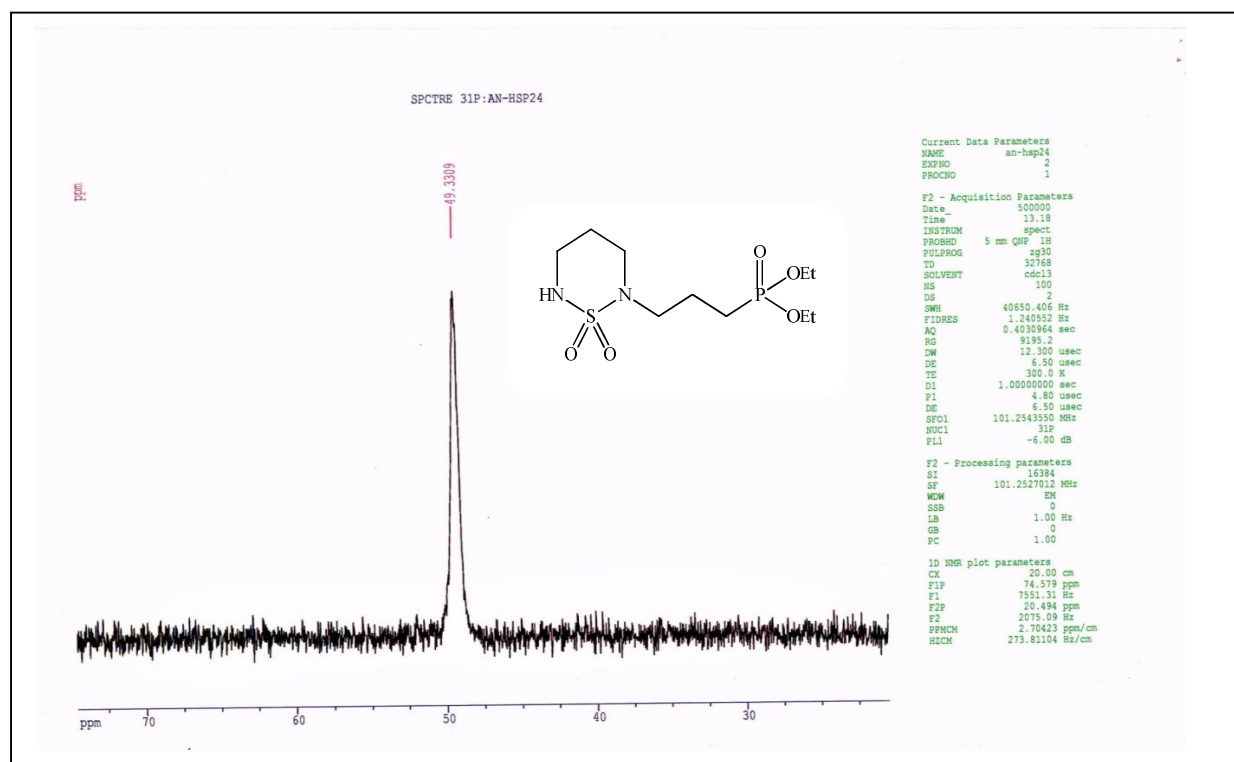
III-1- Caractérisation

Les structures des dérivés du phosphonoalkyl cyclosulfamides ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques IR, RMN ¹H et RMN ³¹P.

En **IR**, ces structures sont confirmées par l'apparition de la bande d'absorption du **P=O** vers 1252 cm^{-1} et la bande de (OEt) vers 1154.5 cm^{-1} .

En **RMN¹H**, les composés **117** et **118** ont été confirmés par l'apparition d'un massif des protons du groupement éthoxy de **(CH₃CH₂O)₂P** vers 1,25 et 4,15 ppm et un autre massif vers 1,9 ppm qui correspond aux protons du **CH₂P**.

En **RMN³¹P**, l'introduction du groupement phosphonate est confirmée par l'apparition des signaux du phosphore vers 49,33 ppm dans la molécule **118**.

Spectre 18: RMN ¹H du composé 118.Spectre 19: RMN ³¹P du composé 118

CONCLUSION

Notre travail repose essentiellement sur la synthèse des nouveaux cyclosulfamides contenant le motif phosphonate.

Nous avons utilisé les sulfamides linéaires symétriques et les cyclosulfamides qui sont obtenus précédemment comme précurseurs dans la préparation des bisphosphonoalkyl sulfamides et phosphonoalkyl cyclosulfamides en utilisant la réaction d'Arbuzov.

TROISIEME PARTIE

Résultat et discussion

Chapitre I

Evaluation bactérienne

I- Introduction :

A partir de 1939 des centaines d'antibiotiques sont isolés, sélectionnés, soumis aux essais thérapeutiques. C'est la période révolutionnaire des antibiotiques qui s'étend pendant une vingtaine d'années jusqu'en 1959.

C'est pendant cette époque que les principaux antibiotiques encore utilisés de nos jours ont été découverts : pénicillines, streptomycines, tétracyclines,...etc. C'est une véritable révolution en thérapeutique puisque, tour à tour, les maladies infectieuses les plus dangereuses sont maîtrisées, vaincues par les antibiotiques. Les antibiotiques ont permis de sauver des millions de vie humaine, néanmoins l'apparition des premières résistances à la pénicilline a alerté la communauté scientifique.

Face à cette multitude d'antibiotiques utilisés en thérapeutique, les problèmes de résistance ont émergé. Ainsi, la résistance des micro-organismes aux antibiotiques est considérée de nos jours, comme un problème majeur de santé publique. L'antibiotique est responsable de ce que l'on appelle une pression de sélection « une bactérie devenue résistante à un antibiotique va se développer prioritairement, les autres bactéries dites sensibles vont être éliminées, le champ est libre alors pour le développement de la bactérie résistante¹ ».

Le pouvoir d'adaptation des bactéries résistantes se manifeste par sa capacité à acquérir de nouvelles propriétés, soit par modification de leur génome, soit par gain d'information génétique nouvelle.

L'évolution rapide des bactéries pathogènes vers la multi résistance aux antibiotiques a réduit l'efficacité de ces derniers et touche en grande partie les sulfamides. Ainsi la mise en évidence de nouvelles molécules est indispensable afin

¹ a) Roy, P. H. Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries. Médecine/Science. 1997, 8, 15. b) Schwarz, S.; Chaslus-Dancla. E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. Veterinal Research. 2001, 32, 201.

de limiter cette progression et bien lutter contre les agents infectieux qui ne cessent pas d'évoluer.

Dans la perspective de palier à la résistance aux antibiotiques, l'objectif de ce travail est l'évaluation (*in vitro*) de l'activité antibactérienne de quelques molécules synthétisées au cours de ce travail:

II- Evaluation de l'activité antibactérienne, *in vitro*, de trois molécules de sulfamide 83a, 83b et 83c et de trois molécules de cyclosulfamide 84a, 84b et 84c :

II-1- Matériel biologique :

II-1-1- Souches bactériennes :

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont représentée dans le tableau 6 :

2 souches de référence :

- *Escherichia coli* ATCC 25922.
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

4 souches cliniques isolées à partir de prélèvements cliniques divers (urines, pus et hémoculture) :

- 2 souches d'*Escherichia coli*.
- 2 souches de *Staphylococcus aureus*.

Tableau 6 : Liste des souches bactériennes utilisées.

Nom de la souche	Numéro de la souche
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	E. c. ATCC 25922
<i>Escherichia coli</i> 1 ^{er} souche	E. c. 1
<i>Escherichia coli</i> 2 ^{ème} souche	E. c. 2
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	S. a. ATCC 25923
<i>Staphylococcus aureus</i> 1 ^{re} souche	S. a. 1
<i>Staphylococcus aureus</i> 2 ^{ème} souche	S. a. 2

II-1-2- Molécules de sulfamide et de cyclosulfamide néosynthétisées :

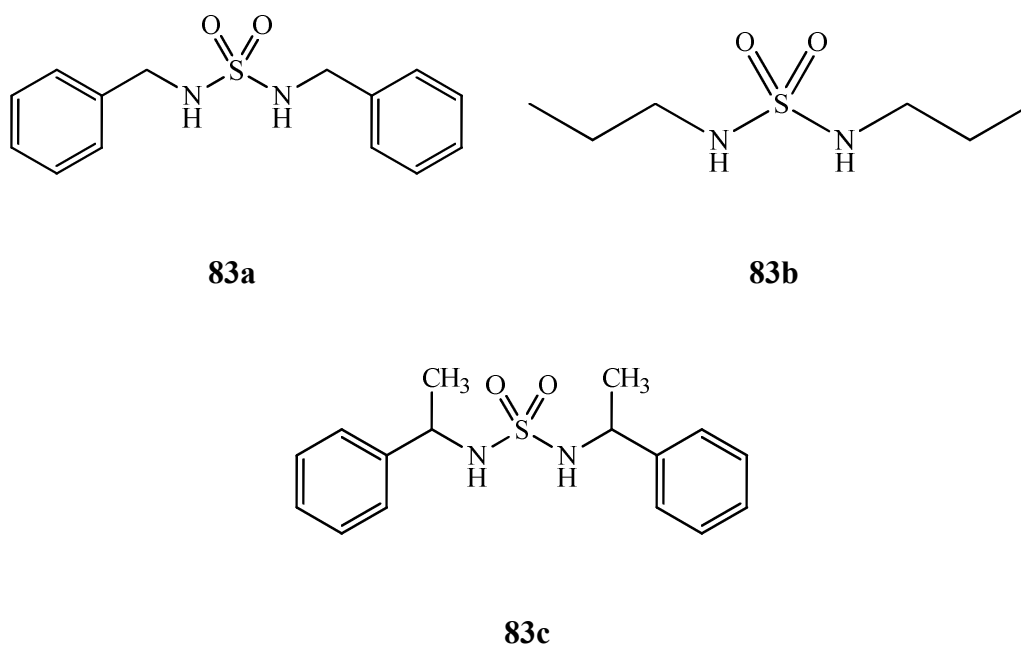


Figure 20: Structure chimique des trois molécules de sulfamides testées.

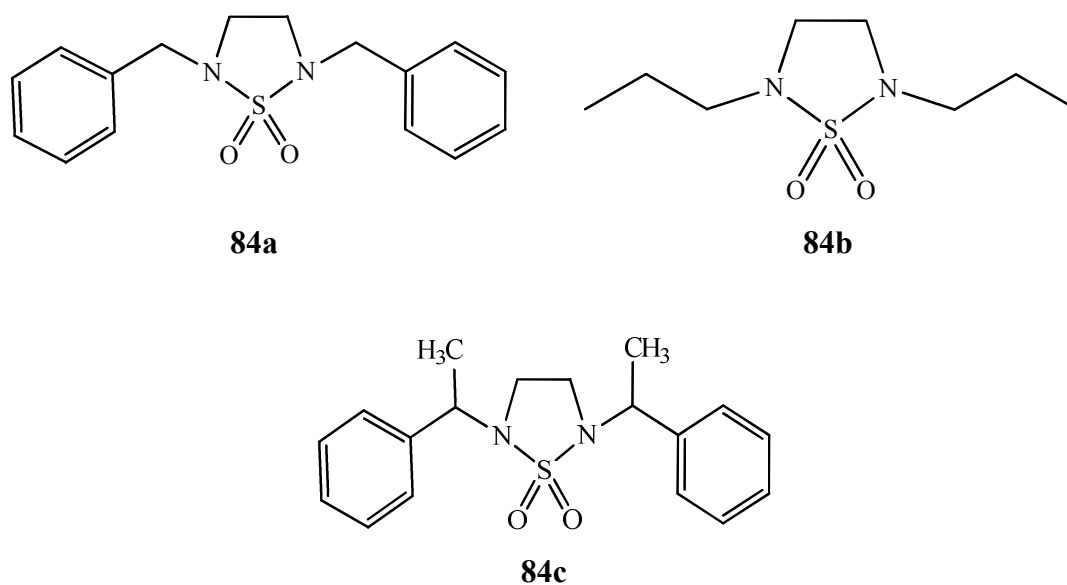


Figure 21: Structure chimique des trois molécules de cyclosulfamides testées.

Un sulfamide commercial a été utilisé en tant que témoin. Il s'agit du Sulphonamide SSS (Bio-Rad).

II-2- Méthodes :**II-2-1- Détermination de la zone d'inhibition des sulfamides 83a, 83b et 83c et des cyclosulfamides 84a, 84b et 84c :**

Nous avons préparé différentes dilutions décroissantes des sulfamides et des cyclosulfamides à tester à partir de la poudre diluée dans de l'acétone (512, 256, 128, 64, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 µg / ml).

La sensibilité aux sulfamides et aux cyclosulfamides néosynthétisés a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à une gamme d'antibiotiques.

II-2-2- Méthode de diffusion en milieu gélose :**❖ Préparation de l'inoculum :**

À partir d'une culture pure de 18 à 24 heures on prépare une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %), son opacité doit être équivalente à une D.O de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm.

Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}.

❖ Ensemencement :

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage (appelée méthode NCCLS) :

- Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.
- Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.
- Ensemencer sur milieu Muller-Hinton, dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.
- Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

❖ Application des disques :

Les disques sont appliqués à l'aide d'une pince bactériologique stérile, (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé).

❖ Incubation :

-Incuber les boîtes à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

❖ Lecture :

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique :

- Mesurer avec précision, en millimètre, le diamètre de la zone d'inhibition
- Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S) ou résistante (R) à l'antibiotique.

II-2-3- Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

Cette technique permet principalement de définir le spectre d'activité d'un nouvel antibiotique et d'étudier la sensibilité d'une espèce bactérienne vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotique(s).

Elle est utilisée pour déterminer la plus petite concentration d'antibiotique capable d'inhiber la croissance d'un germe.

II-2-4- Protocole expérimental :

- Préparer une série de 12 tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 ml de bouillon nutritif.
- Préparer une suspension bactérienne d'une DO de 0,08 à 0,10 lue à 625nm.
- Ajouter un petit inoculum à partir de chaque suspension dans les tubes.
- Le tube 1 ne contient pas de sulfamide (ou cyclosulfamides), c'est le témoin. Les tubes de 2 à 11 contenant chacun 1 ml de sulfamide (ou cyclosulfamides) avec des concentrations croissantes.

II-2-5- Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide) :

C'est la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 à 24 h de culture à 37° C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique².

La concentration minimale bactéricide correspond à la plus petite concentration d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée.

Un volume de 0,1 ml de tous les tubes qui ne montrent pas de turbidité est subcultivé sur un milieu de gélose nutritif et incubé à 37° C pendant 18 à 24 h.

III- Résultats :

III-1- Mise en évidence de l'activité antibactérienne des trois molécules de sulfamide 83a, 83b et 83c et des trois molécules de cyclosulfamide 84a, 84b et 84c:

III-1-1- Détermination de la zone d'inhibition des sulfamides et des cyclosulfamides :

Après incubation à 37° C pendant 24h, nous avons observé, pour toutes les souches testées, des zones d'inhibition autour des disques imbibés des sulfamides **83a** (Figure 22), **83b** (Figure 23) et **83c** (Figure 24) ainsi que des cyclosulfamide **84a** (Figure 25), **84b** (Figure 26) et **84c** (Figure 27).

² Scior, T.; Raddatz, G.; Figueroa, R.; Roth, J. H.; Bisswanger, H.A. 1997. Molecular Modeling Study on Dapsone and Sulfonamides Comparing Structures and Properties with Respect to Anti-Leprosy Activity. Journal of molecular modelling. Springer Berlin / Heidelberg. Vol: 3, 8: 332.

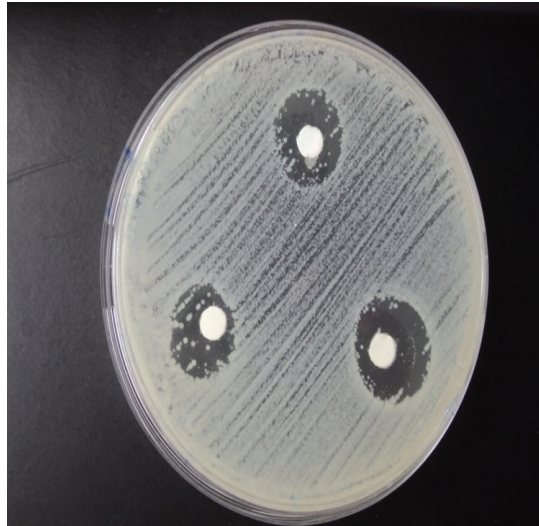


Figure 22: Diamètre de la zone d'inhibition (20 mm) de la souche *Escherichia coli* ATCC 25922 par le Sulfamide 83a.

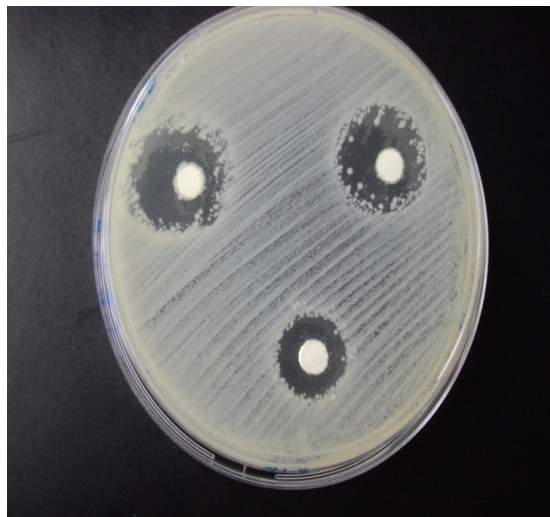


Figure 23: Diamètre de la zone d'inhibition (20 mm) de la souche *Escherichia coli* 2 par le sulfamide 83b.

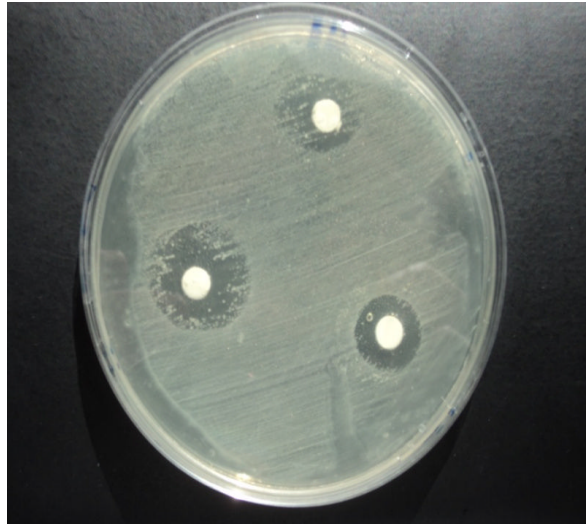


Figure 24: Diamètre de la zone d'inhibition (**21 mm**) de la souche *Staphylococcus aureus 2* par le sulfamide **83c**.



Figure 25: Diamètre de la zone d'inhibition (**17 mm**) de la souche *Escherichia coli* ATCC 25922 par le Cyclosulfamide **84a**.

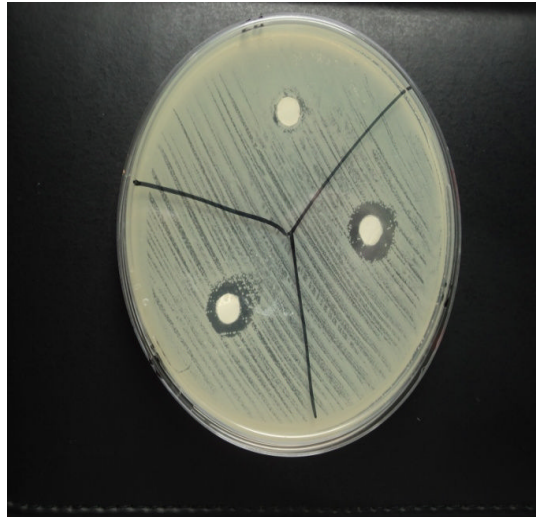


Figure 26: Diamètre de la zone d'inhibition (**16mm**) de la souche *Staphylococcus aureus* 2 par le Cyclosulfamide 84b.

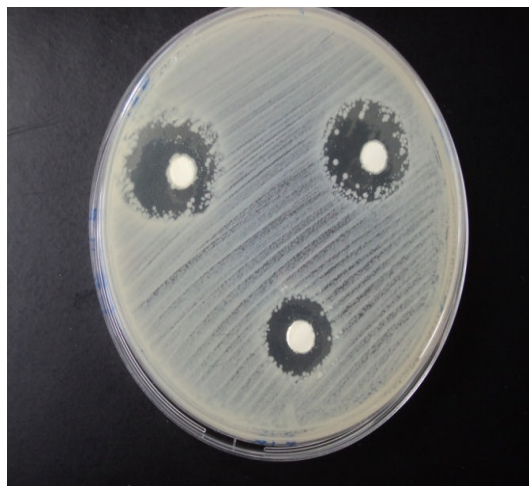


Figure 27: Diamètre de la zone d'inhibition (**22mm**) de la souche *Escherichia coli* 1 Cyclosulfamide 84c.

III-1-1-1- Cas des sulfamides :

Les résultats de l'antibiogramme des trois molécules de sulfamide réalisé par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton) sont représentés sur le tableau 7 et la figure 28.

Tableau 7: Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des trois sulfamides.

Souches bactériennes	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 83a	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 83b	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 83c
E. c. ATCC 25922	20	17	15
E. c. 1	23	14	20
E. c. 2	20	20	21
S. a. ATCC 25923	16	17	18
S. a. 1	14	16	20
S. a. 2	15	20	18

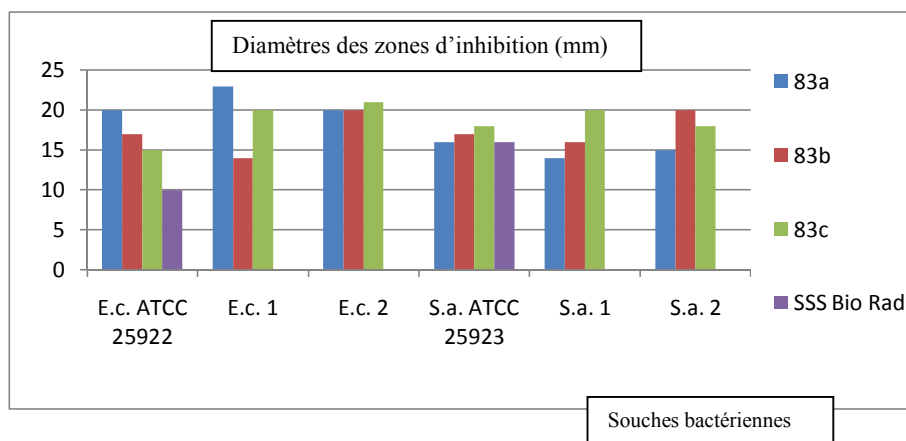


Figure 28: Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des Sulfamides **83a**, **83b** et **83c**.

Les 3 molécules ont donné des zones d'inhibition remarquables variant entre 14 mm et 23 mm.

III-1-1-2- Cas des cyclosulfamides :

Les résultats de l'antibiogramme des trois molécules de cyclosulfamide réalisé par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton) sont représentés sur le tableau 8 et la figure 29.

Tableau 8: Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des trois cyclosulfamides.

Souches bactériennes	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 84a	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 84b	Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 84c
E. c. ATCC25922	17	R	R
E. c. 1	16	18	22
E. c. 2	17	17	20
S. a. ATCC 25923	14	16	16
S. a. 1	R	R	14
S. a. 2	15	16	16

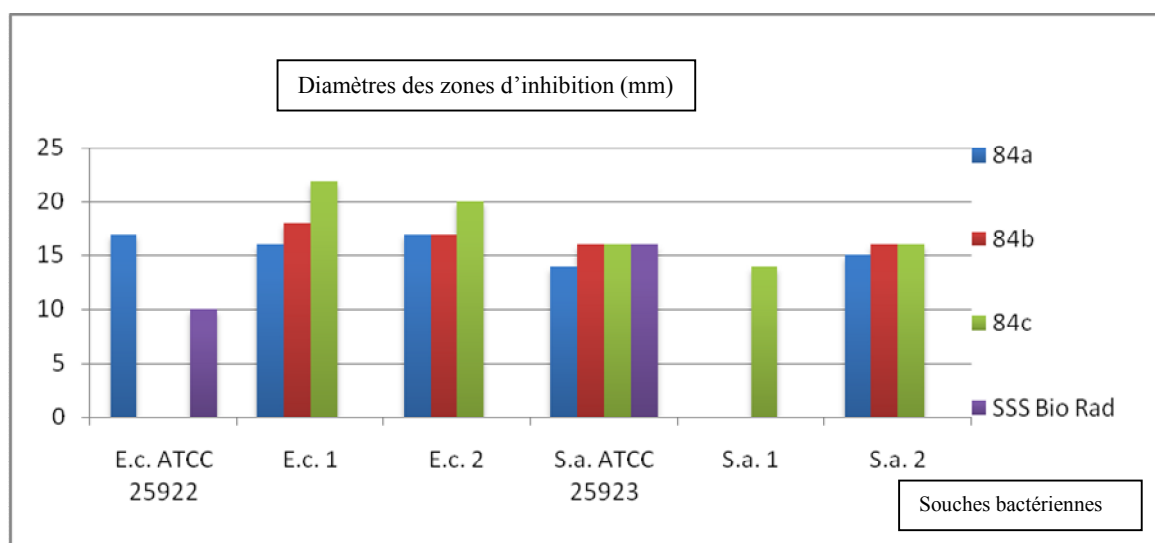


Figure 29: Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des Cyclosulfamides **84a**, **84b** et **84c**.

Les 3 molécules ont donné des zones d'inhibition intéressantes variant entre 22 mm pour la souche clinique *Escherichia coli* 1 avec la molécule **84c** à la

concentration 64 µg/ml, et 14 mm pour les souches clinique *Staphylococcus aureus* 1 avec la même molécule.

Toute fois, on observe une résistance de la souche de référence *Escherichia coli* ATCC 25922 vis-à-vis de **84b** et **84c**, et une résistance de la souche clinique *Staphylococcus aureus* 1 à **84a** et **84b**.

Contrairement aux souches de référence, les souches cliniques présentent une résistance au sulphonamide commercial (SSS Bio-Rad). Ces même souches sont sensibles aux nouvelles molécules sulfamides et cyclosulfamides ce qui confirme l'originalité et l'activité de ces molécules.

III-1-2- Détermination de la CMI :

III-1-2-1- Cas des sulfamides :

L'évaluation de l'activité antibactérienne des trois molécules de sulfamide a été réalisée par la méthode de dilution en milieu solide. Les résultats de la CMI sont représentés sur le tableau 9 et la figure 30.

Les souches d'*Escherichia coli* ont montrés des CMI faibles avec le **83c** variant entre 4 et 32µg/ml ; avec le **83b** la CMI est de 128µg/ml pour les 3 souches. **83a** a également montré des CMI intéressantes : 2µg/ml pour les souches de référence et 64µg/ml pour les deux souches cliniques.

La souche de référence *Staphylococcus aureus* a montré les plus faibles CMI variant entre 2 et 16 µg/ml pour les 3 composés ; quant aux souches cliniques nous avons obtenu les mêmes CMI (64µg/ml) pour le **83b**. Pour **83a** la CMI est de 128µg/ml, quant au **83c** les CMI varient entre 64µg/ml pour la souche 1 et 128µg/ml pour la souche 2.

Tableau 9: Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfamides **83a**, **83b** et **83c**.

Souches bactériennes	CMI (µg/ml) (Mol. 83a)	CMI(µg/ml) (Mol. 83b)	CMI(µg/ml) (Mol. 83c)
E. c. ATCC 25922	2	128	32
E. c. 1	64	128	4
E. c. 2	64	128	8
S. a. ATCC 25923	2	16	4
S. a. 1	128	64	64
S. a. 2	128	64	128

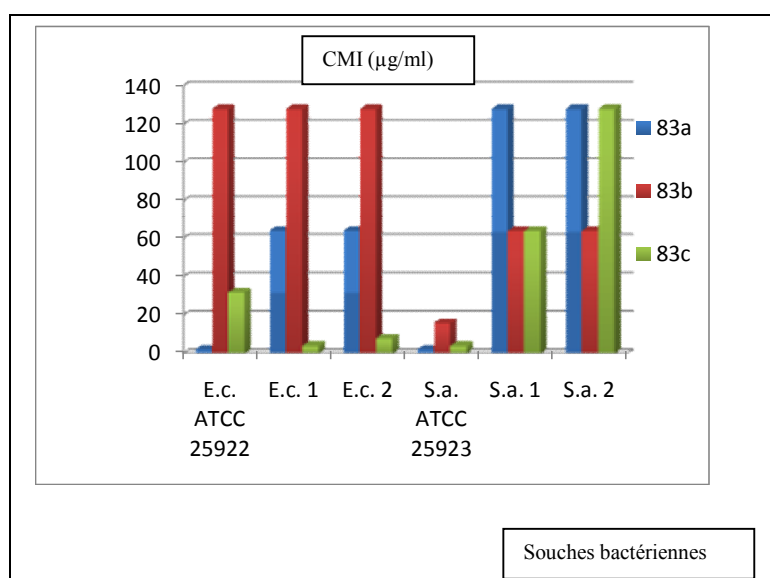


Figure 30: Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfamides **83a**, **83b** et **83c**.

III-1-2-2- Cas des cyclosulfamides :

L'évaluation de l'activité antibactérienne des trois molécules de sulfamide a été réalisée par la méthode de dilution en milieu solide. Les résultats de la CMI sont représentés sur le tableau 10 et la figure 31.

Les valeurs de la CMI des 3 molécules varient entre 2 et 256 µg/ml

Concernant le **84a**, la CMI est entre 2 et 256 µg/ml.

Concernant le **84b**, la CMI est entre 64 et 256 µg/ml.

Pour ou concernant le **84c**, la CMI est entre 16 et 64 µg/ml.

Tableau 10: Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des cyclosulfamides **84a**, **84b** et **84c**.

Souches bactériennes	CMI (µg/ml) (Mol. 84a)	CMI(µg/ml) (Mol. 84b)	CMI(µg/ml) (Mol. 84c)
E. c. ATCC 25922	16	/	/
E. c. 1	2	128	16
E. c. 2	32	128	16
S. a. ATCC 25923	64	64	64
S. a. 1	/	/	64
S. a. 2	256	256	32

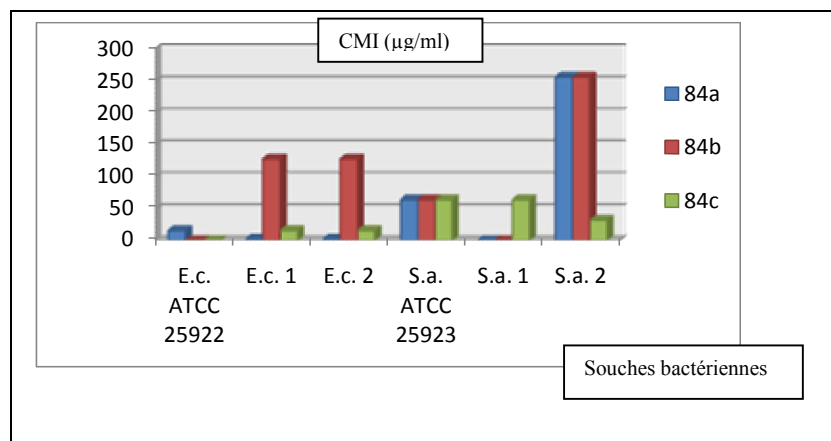


Figure 31: Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des cyclosulfamides **84a**, **84b** et **84c**.

III-1-3- Détermination de la CMB :

La comparaison des dénombrements bactériens effectué avant et après incubation en présence des molécules **83a**, **83b**, **83c**, **84a**, **84b** et **84c** a permis de déterminer un nombre supérieur à 10^2 UFC/ml dans toutes les boîtes ce qui correspond à un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que ces molécules possèdent une action bactériostatique et non bactéricide.

Conclusion :

-Les études effectuées *in vitro* ont permis de mettre en évidence une remarquable activité antibactérienne des molécules **83a**, **83b**, **83c**, **84a**, **84b** et **84c**. Toute fois, les molécules **83c** et **84a** ont montré de meilleurs résultats. En effet, ces molécules sont actives à de faibles concentrations.

-On remarque aussi que les molécules des sulfamides présentent des zones d'inhibition plus importantes que les molécules des cyclosulfamides.

-les sulfamides et les cyclosulfamides synthétisées au cours de ce travail présentent une activité efficace contre les souches cliniques, alors que le sulphonamide commercial est inactif sur ces même souches, d'où l'originalité et l'importance de ces molécules qui ouvrent des perspectives intéressantes pour la thérapeutique antibactérienne, voir infectieuse.

-D'autre part, les molécules **83a**, **83b**, **83c**, **84a**, **84b** et **84c** présentent une très bonne solubilité (caractéristique très importante).

-Les molécules présentent un effet bactériostatique et non bactéricide.

Chapitre II

Partie expérimentale

CONDITIONS GENERALES :**Chromatographie :**

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0,1% dans l'éthanol puis chauffage.

La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60A°, granulométrie : 35-70 µm) ou Merck 60H (Art. 9385).

Point de fusion :

Les points de fusions non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Büchi 530 ou un appareil électrotermal.

Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur Perkin-Elmer FT-1600.

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker AC 250, ou DRX 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du DMSO fixé à 2.42 ppm ou CDCl₃ fixé à 7.24 ppm pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minuscule(s) :

(s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet ou massif. Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

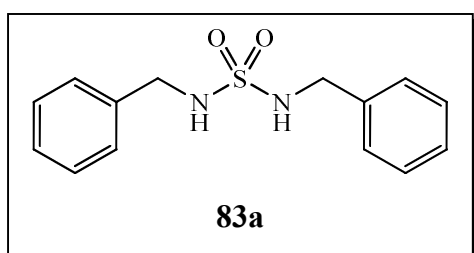
Les spectres de RMN du carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker 62.89MHz ou 100.62 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne.

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Waters 2615 Micromass/zq par la méthode électro-spray en mode positif (ESI^+) et/ou en mode négatif (ESI).

I- SYNTHÈSE DES SULFAMIDES :**Mode opératoire générale :**

A une solution d'amine primaire (1eq, 1g, 4,5 mmol) ou d'amine primaire chlorhydrate en suspension dans du dichlorométhane anhydre placé dans un bicol, sous agitation magnétique à 0°C, 3 équivalents de TEA ou 1.5 équivalents selon la nature d'amine (chlorhydraté ou non) sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique pendant 15 mn à 0°C, on rajoute dans le milieu 0,5 équivalents de SO₂Cl₂ goutte à goutte à l'aide d'une seringue, après un certain temps la solution devient jaune et le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante durant 3 heures. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique HCl (0,1N), à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le produit est recueilli sous forme d'un solide, directement après recristallisation.

❖ ***N, N'*- Bis (benzyl) sulfamide 83a**

M = 276 [C₁₄H₁₆N₂O₂S].

Rdt = 69 %.

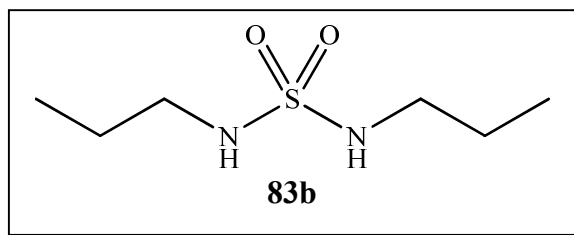
R_f = 0.42 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = 182-183.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3325.1 (NH), 1153-1334 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δppm): 4.0 (d, *J*=4.0 Hz, 4H, CH₂), 7.22-7.31 (m, 10H, H-Ar), 7.43 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, NH).

RMN ¹³C (DMSO, δppm): 45.83 (CH₂), 127.06, 127.75, 128.26 et 138.40 (C-Ar).

❖ *N, N'*- Bis (propyl) sulfamide 83b

M = 180 [C₆H₁₆N₂O₂S].

Rdt = 66 %.

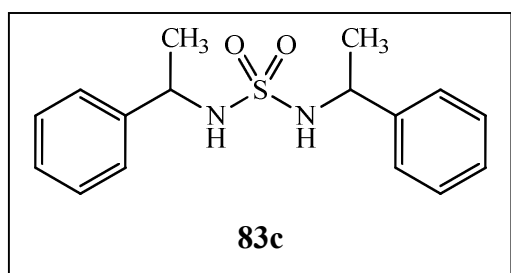
R_f = 0.44 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = 110-111.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3290.6 (NH), 1148-1315 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 0.9 (t, *J*=7.3 Hz, 6H, CH₃), 1.6 (m, 4H, CH₂-CH₃), 3.0 (t, *J*=7.1 Hz, 4H, CH₂-N), 4.25 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 11.2 (CH₃), 21.9 (CH₂-CH₃), 42.8 (CH₂-NH).

❖ *N, N'*- Bis (phenyléthyl) sulfamide 83c

M = 304 [C₁₆H₂₀N₂O₂S].

Rdt = 70 %.

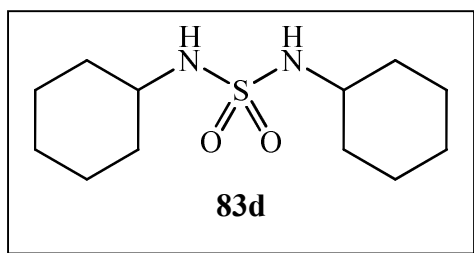
R_f = 0.40 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = 80-82.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3309.6 (NH), 1450.4 (C=C_{Ar}), 1149.5-1315.4 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.5 (d, *J*=6.5 Hz, 6H, CH₃), 4.5 (m, 4H, *CH+NH), 7.15 (m, 4H, H_{ortho}-Ar), 7.25 (m, 6H, (4H_{meta}-Ar, 2H_{para}-Ar)).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 20.0 (CH₃), 47.0 (*CH), 126.7, 126.9, 128.5 et 143.0 (C-Ar).

❖ *N, N'*- Bis (cyclohexyl) sulfamide 83d

M = 260 [C₁₂H₂₄N₂O₂S].

Rdt = 50 %.

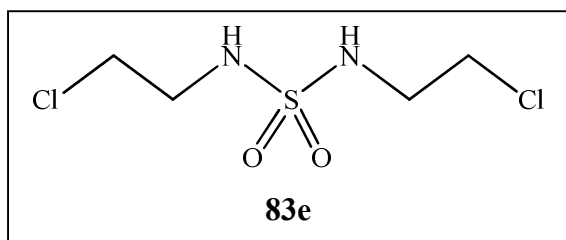
R_f = 0.33 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F^oC = 148-150.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3282.6 (NH), 2858.3-2935.5 (C-H_{ali}), 1141.8-1442.7 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.25 (m, 8H, CH_{2cyc}), 1.5 (m, 4H, CH_{cyc}), 1.75 (m, 4H, CH_{2cyc}), 2.00 (m, 4H, CH_{cyc}), 3.25 (s, 2H, CH_{cyc}-N), 4.25 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 24.8 (CH_{2 Hexane}), 25.0 (CH_{2 Hexane}), 32.0 (CH_{2 Hexane}), 43.0 (CH Hexane).

❖ *N, N'*- Bis (2-chloroéthyl) sulfamide 83e

M = 221 [C₄H₁₀Cl₂N₂O₂S].

Rdt = 85 %.

R_f = 0.44 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F^oC = 80-82.

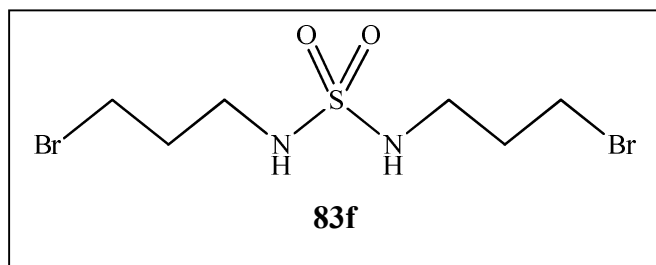
IR (KBr, ν cm⁻¹): 3436.9 (NH), 1137.9-1315.4 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 3.50 (q, *J*=5.7 Hz, 4H, CH₂NH), 3.75 (t, *J*=5.5 Hz, 4H, CH₂Cl), 4.80 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 41.3 (CH₂NH), 43.00 (CH₂Cl).

SM (ESI⁺ 30eV m/z): 222.09 [M+1]⁺, 65%).

❖ *N, N'*-Bis (3-bromopropyl) sulfamide **83f**



M = 337.8 [C₆H₁₄Br₂N₂O₂S].

Rdt = 90 %.

R_f = 0.51 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F^oC =89-91.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3440.8 (NH), 1137.9-1311 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 2.15 (m, 4H, CH₂CH₂Br), 3.25 (q, *J*=6.4 Hz, 4H, CH₂N), 3.5 (t, *J*=6.2 Hz, 4H, CH₂Br), 4.53 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 30.36 (CH₂Br), 31.99 (CH₂CH₂Br), 41.37 (CH₂N).

II-CYCLISATION DES *N,N'*-Bis-AMINOSULFONES :

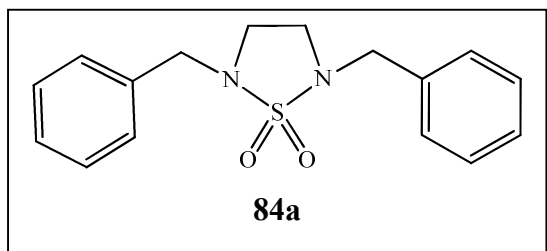
II-1- CYCLISATION INTERMOLECULAIRE :

Mode opératoire générale :

Les sulfamides **83a-d** à cycliser sont dissous dans le minimum de l'acétone (CH₃COCH₃) en présence de 10 équivalents de dibromoéthane et 10 équivalents de carbonate de potassium (K₂CO₃). La suspension obtenue est abandonnée sous agitation magnétique à reflux pendant 3 heures. L'analyse par ccm, montre l'apparition d'un produit moins polaire et légèrement révélé à la ninhydrine que son précurseur. Lorsque le produit de départ a été totalement consommé, la solution est filtrée sous vide pour éliminer l'excès de K₂CO₃. Le filtrat est concentré sous pression

réduite et le résidu obtenu avec un bon rendement après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane (CH₂Cl₂).

❖ *N,N'*-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **84a**



M = 302 [C₁₆H₁₈N₂O₂S].

Rdt = 61 %.

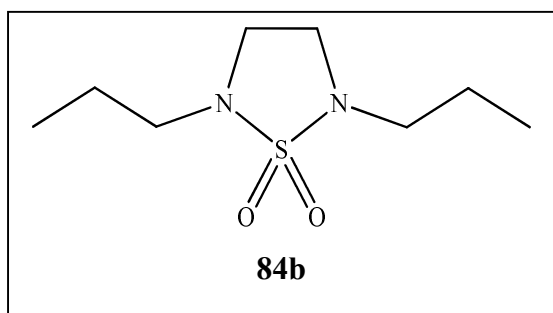
R_f = 0.45 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = 63-65.

RMN ¹H (DMSO, δppm): 3.14 (s, 4H, CH₂_{cyc}), 4.23 (s, 4H, CH₂Ph), 7.25-7.40 (m, 10H, H-Ar).

RMN ¹³C (DMSO, δppm): 44.9 (CH₂Ph), 51.6 (CH₂_{cyc}), 128.2, 128.8, 128.9 et 135.1 (C-Ar).

❖ *N,N'*-Dipropyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **84b**



M = 206 [C₈H₁₈N₂O₂S].

Rdt = 64 %.

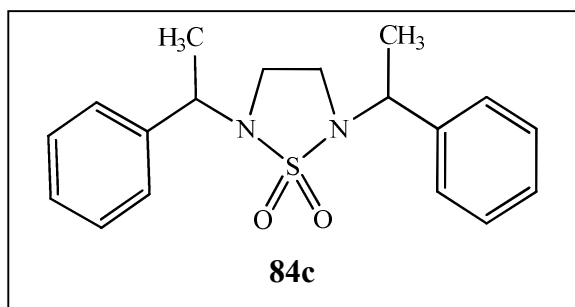
R_f = 0.47 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = huile.

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 0.98 (t, 6H, CH₃), 1.65 (m, 4H, CH₂CH₃), 2.96 (t, *J*=6.9 Hz, 4H, CH₂N), 3.28 (s, 4H, CH₂_{cyc}).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 11.4 (CH₃), 21.2 (CH₂CH₃), 45.6 (CH₂N), 49.6 (CH₂_{cyc}).

❖ *N, N'*-bis (1-phenyléthyl)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **84c**



M = 330 [C₁₈H₂₂N₂O₂S].

Rdt = 65 %.

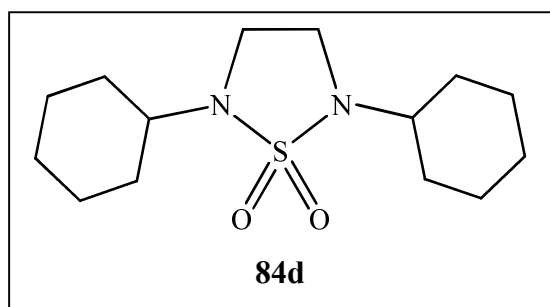
R_f = 0.44 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

F°C = 146-148.

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.58 (d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH₃), 2.86 (m, 4H, CH₂_{cyc}), 4.45 (q, 2H, *CH), 7.25-7.46 (m, 10H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 19.9 (CH₃), 43.2 (CH₂_{cyc}), 57.5 (*CH), 127.4, 128.2, 128.8 et 140.7 (C-Ar).

❖ *N, N'*-dicyclohexyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **84d**



M = 286 [C₁₄H₂₆N₂O₂S].

Rdt = 60 %.

R_f = 0.41 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/1].

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.20 (m, 8H, CH₂_{cyc}), 1.35 (m, 4H, CH_{cyc}), 1.48 (m, 4H, CH₂_{cyc}), 1.60 (m, 4H, CH_{cyc}), 2.50 (m, 2H, CH_{cyc}-N), 2.67 (s, 4H, CH₂_{cyc}).

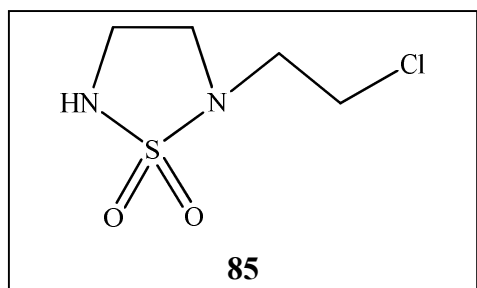
RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 25.0 (CH₂ Hexane), 25.4 (CH₂ Hexane), 30.0 (CH₂ Hexane), 50.5 (CH₂_{cyc}) 51.1 (CH Hexane).

II-2- CYCLISATION INTRAMOLECULAIRE :

Mode opératoire générale :

Trois équivalents de K₂CO₃ sont ajoutés en une seule portion à une solution de sulfamide **83e-f** dissous dans l'acétone (CH₃COCH₃). La réaction est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante durant 3 heures. L'analyse par ccm, montre que le produit cyclisé apparait juste au dessus du produit de départ et révélé à la ninhydrine. Le composé résultant est obtenu pur sous forme d'une huile après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane avec un bon rendement.

❖ *N*-(2-chloroéthyl)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **85**



M = 184.5 [C₄H₉ClN₂O₂S].

Rdt = 72 %.

R_f = 0.49 [CH₂Cl₂].

F^oC = huile.

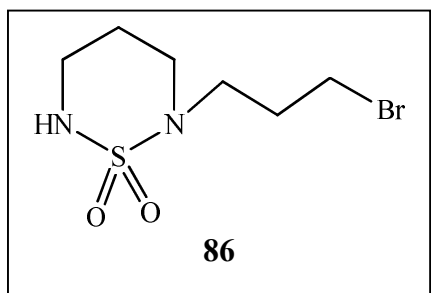
IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 3298 (NH), 1355-1150 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 3.45 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂-_{cyc}NH), 3.55 (m, 4H, CH₂-_{cyc}N+ CH₂N), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂Cl), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 40.0 (CH₂Cl), 45.2 (CH_{2cyc} NH), 45.4 (CH₂CH₂Cl), 51.0 (CH_{2cyc}N).

SM (ESI⁺ 30eV m/z): 185,3 [M+1]⁺, 100%.

❖ **N-(3-bromopropyl)-1, 2,6-thiadiazinane 1,1-dioxyde 86**



M = 256,9 [C₆H₁₃BrN₂O₂S].

Rdt = 80 %.

R_f = 0.57 [CH₂Cl₂].

F^oC = huile.

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.75 (m, 2H, CH₂CH_{2-cyc} CH₂), 2.15 (m, 2H, CH₂CH₂Br), 3.20 (t, *J*=6.5 Hz, 2H, CH_{2cyc}N), 3.40 (t, *J*=5.6 Hz, 2H, CH_{2cyc} NH), 3.50 (t, *J*=6.4 Hz, 4H, CH₂Br+ CH₂N), 4.50 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 21.3 (NHCH₂CH_{2-cyc} CH₂ N), 29.2 (CH₂CH₂Br), 31.00 (CH₂Br), 46.5 (CH₂N), 43.1 (CH_{2cyc}NH), 49.00 (CH_{2-cyc}N).

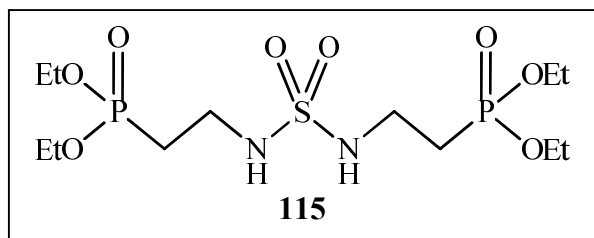
III-PHOSPHORYLATION DES SULFAMIDES ET DES CYCLOSULFAMIDES :

Mode opératoire générale (réaction d'Arbuzov) :

Dans un bicol de 250 ml équipé d'un petit système de distillation, un thermomètre et d'une arrivée d'azote, on ajoute 5 équivalents du triéthylphosphite, on chauffe jusqu'à 120°C puis on ajoute 1 équivalent de dérivé des sulfamides **83e-f** ou des cyclosulfamides **85** et **86**, la solution est réchauffée à la même température pendant 6 heures. On évapore le mélange réactionnel pour éliminer l'excès du triéthylphosphite.

Les produits **115**, **116** et **117**, **118** sont obtenus purs sous forme d'une huile après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2).

❖ **Bis [2-(diéthoxyphosphoryl) éthylamino] sulfone 115**



M = 424 [C₁₂H₃₀N₂O₈SP₂].

Rdt = 68 %.

R_f = 0.39 [CH₂Cl₂/ MeOH : 99/01].

F[°]C = huile.

IR (CCl₄, ν cm⁻¹): 3272 (NH), 1393-1165 (SO₂), 1250 (PO), 1160 (OEt).

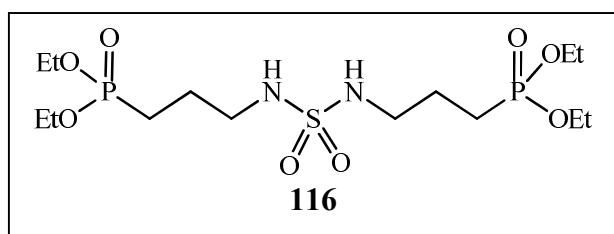
RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 12H, (CH₃CH₂O)₄P), 1.90 (m, 4H, CH₂P=O), 3.48 (q, *J*=6.2 Hz, 4H, CH₂NH), 4.10 (m, 8H, (CH₃CH₂O)₄P), 5.00 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 14.00 (CH₃CH₂O), 23.2 (CH₂NH), 23.5 (CH₂P=O), 62.00 (CH₃CH₂O).

RMN ³¹P (CDCl₃, δ en ppm): 48.1 ppm.

SM (ESI⁺ 30eV m/z): 447 [M+23]⁺, 45%).

❖ **Bis [3-(diéthoxyphosphoryl) propylamino] sulfone 116**



M = 452 [C₁₄H₃₄N₂O₈SP₂].

Rdt = 75 %.

$R_f = 0.47$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 99/01$].

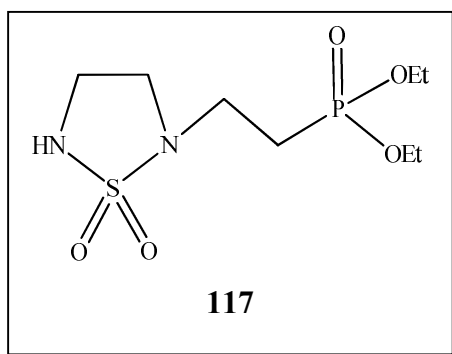
F°C = huile.

RMN ^1H (CDCl_3 , δppm): 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_4\text{P}$), 1.80 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$), 3.10 (q, $J=6.2$ Hz, 4H, CH_2NH), 4.15 (m, 8H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_4\text{P}$), 5.30 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δppm): 16.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 21.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}$), 29.00 ($\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$), 41.9 (CH_2NH), 62.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , δ en ppm): 49.36 ppm.

❖ *N*-[(diéthoxyphosphoryl) éthyl] 1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde 117



$M = 286$ [$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{SP}$].

Rdt = 70 %.

$R_f = 0.41$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 99/01$].

F°C = huile.

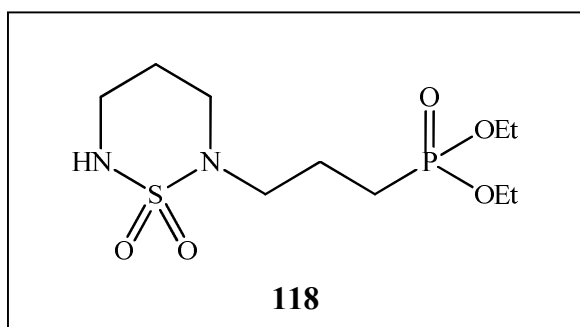
IR (CCl_4 , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 2305 (NH), 1335-1170 (SO_2), 1252 (PO).

RMN ^1H (CDCl_3 , δppm): 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$), 3.25 (t, $J=5.5$ Hz, 2H, CH_2N), 3.60 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycN}$), 3.70 (t, $J=5.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 4.07 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 5.10 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δppm): 14.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 21.00 ($\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$), 27.00 (CH_2N), 45.00 ($\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 51.00 ($\text{CH}_2\text{-cycN}$), 62.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , δ en ppm): 47.3 ppm.

SM (ESI⁺ 30eV m/z): 287 [$\text{M}+1$]⁺, 100%.

❖ *N*-[(diéthoxyphosphoryl)propyl] 1, 2, 6-thiadiazinane 1,1-dioxyde 118

M = 314 [C₁₀H₂₃N₂O₅SP].

Rdt = 72 %.

R_f = 0.49 [CH₂Cl₂/ MeOH: 99/01].

F^oC = huile.

RMN ¹H (CDCl₃, δppm): 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, (CH₃CH₂O)₂P), 1.70-1.95 (m, 6H, CH₂CH₂P=O + CH₂CH₂-cyc), 3.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂-cycN), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂-cycNH), 4.15 (m, 4H, (CH₃CH₂O)₂P), 4.50 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δppm): 16.00 (CH₃CH₂O), 19.00 (NCH₂CH₂CH₂PO), 21.3 (CH₂-cycNHCH₂ CH₂N), 29.00 (CH₂P=O), 43.1 (CH₂-cycNH), 49.00 (CH₂-cycN), 49.6 (CH₂N), 62.00 (CH₃CH₂O).

RMN ³¹P (CDCl₃, δ en ppm): 49.33 ppm.



Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Dans la première partie, nous avons développé la synthèse des nouvelles séries de sulfamides symétriques et cyclosulfamides modifiés à partir de chlorure de sulfuryle. Nous avons établi que le SO_2Cl_2 est un réactif de choix pour l'introduction du motif sulfamides dans des molécules bioactives. Les cyclosulfamides ont été préparés en deux étapes (duplication et cyclisation) à partir des amines primaires ou des halogéno-alkylamines, suivi d'une cyclisation intermoléculaire avec le dibromoéthane.

L'étude biologique des sulfamides symétrique (*N,N'*-Bis (benzyl) sulfamide, *N,N'*-Bis (propyl) sulfamide et *N,N'*-Bis (phényléthyl) sulfamide) et les cyclosulfamides (*N,N'*-Dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde, *N,N'*-Dipropyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde et *N,N'*-bis(1-phényléthyl)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde) a montré que ces produits présentent une activité antibactérienne.

Dans la deuxième partie, et afin d'introduire le motif phosphonate dans des sulfamides et cyclosulfamides, nous avons synthétisé des bis-phosphonoalkyl sulfamides et *N*-phosphonoalkyl cyclosulfamides à partir des sulfamides halogénoalkyles symétriques et cyclosulfamides halogénoalkyles en utilisant la triéthylphosphite dans les conditions de la réaction de Michaelis-Arbuzov.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, RMN du proton et carbone 13 et spectroscopie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

Perspectives :

A la suite de ce travail nous envisageons de réaliser une étude biologique des molécules synthétisées: les bis-phosphonoalkyl-sulfamides et *N*-phosphonoalkyl-cyclosulfamides.



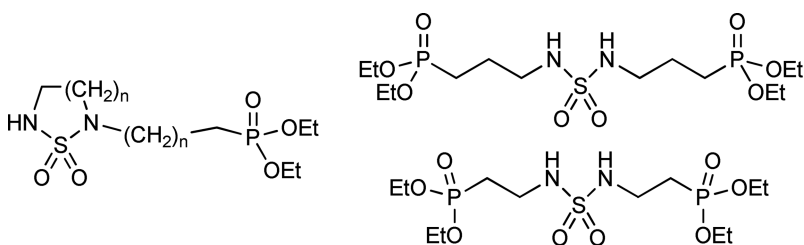
Une publication

Efficient Synthesis of Modified Sulfamides and Cyclosulfamides Containing Phosphonate Moieties

Sihem Hessainia, Malika Berredjem, Souad Ouarna,
Zinelaabidine Cheraiet, and Nour-Eddine Aouf

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Badji-Mokhtar Annaba University, BP
12 El-Hadjar, Annaba, Algeria

GRAPHICAL ABSTRACT



Abstract The synthesis of two new series of functionalized phosphonates is described. A new entry for the synthesis of 5-phosphonoalkyl cyclosulfamides and bis(phosphonoalkyl) sulfamides starting from dihalogeno bis(amino) sulfone has been developed. These compounds have been synthesized in good yields. Triethylphosphite has been used to introduce the phosphonate moiety into sulfamides and cyclosulfamides via Arbuzov reaction.

Keywords Sulfamides; cyclosulfamides; phosphonates; Arbuzov reaction

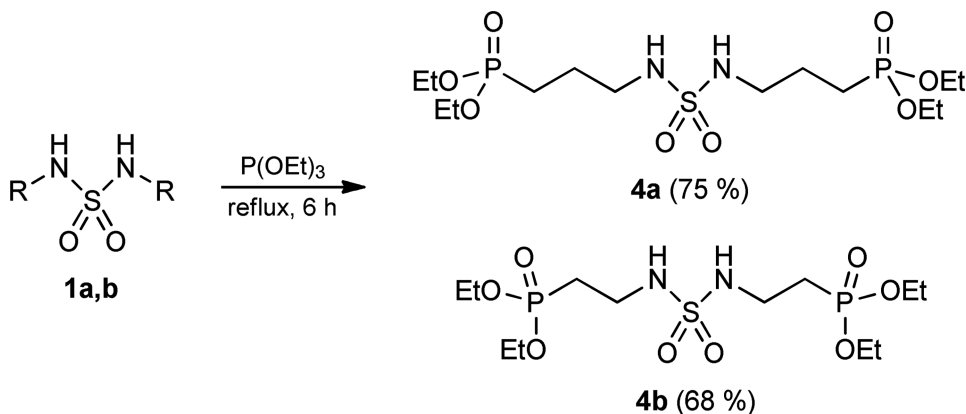
INTRODUCTION

In the past decade, there has been a renewed interest in the synthesis of sulfamides^{1,2} and phosphonates^{3,4} due to their diverse biological activities. Introduction of phosphonate esters into a molecule intended as a possible drug candidate enhances the water solubility, which changes its bioavailability. Such organophosphorus compounds have found practical application in medicine,⁵ agriculture,⁶ industry,⁷ and organic synthesis.⁸ The incorporation of phosphonate substituents into linear and cyclic sulfamides dramatically alters their physical, chemical, and biological properties. As part of our effort to develop synthetic

Received 1 April 2012; accepted 30 May 2012.

This work was generously supported by the Direction Generale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRS-DT), Algerian Ministry of Scientific Research, FNR, and CMEP 08 MDU 729.

Address correspondence to Malika Berredjem, Laboratory of Applied Organic Chemistry, Badji-Mokhtar Annaba University, BP 12 El-Hadjar, Annaba 23000, Algeria. E-mail: mberredjem@yahoo.fr



Scheme 2

at 110°C (Scheme 2). The Michaelis-Arbusov reaction results in the formation of a C–P bond and gives access to the phosphonate moiety.

In summary, we have developed an effective synthetic route that gives access to bis(phosphonoalkyl) sulfamides and phosphonoalkyl cyclosulfamides. The yields are comparatively higher than those of published methods. These molecules thus prepared can serve as building blocks for the synthesis of a number of pharmaceutically active drug compounds.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined in open capillary tubes with an electrothermal apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on with a Perkin-Elmer FT-600 spectrophotometer. ¹H NMR spectra were measured with a 360 WB or with an AC 250 Bruker spectrometer using CDCl₃ and DMSO-d₆ as solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts are reported in δ units (ppm). All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), and combinations thereof. Electron ionization mass spectra (30 eV) were recorded in positive mode with a Water MicroMass ZQ instrument. High-resolution mass spectra were obtained with a Jeol SX 102 mass spectrometer and recorded in FAB positive mode. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 percolated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

Preparation of *N,N'*-bis(halogeno) alkylsulfamide **1a,b**: Typical Procedure

To a stirred solution of the respective primary amine hydrochloride (1 equivalent) in anhydrous dichloromethane, triethylamine (2.5 equivalent) was added dropwise at 0°C. After 15 min, sulfuryl chloride (0.5 equivalent) was added. The course of the reaction was monitored by TLC. The mixture was diluted with 100 mL of CH₂Cl₂ and acidified with HCl (0.1 N). The organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. Recrystallization of the crude product from diethyl ether afforded pure *N,N'*-bis(halogeno) alkylsulfamide **1a,b** as white solids.

***N,N'*-bis(3-bromopropyl) Sulfamide 1a**

White solid, yield 90%, $R_f = 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.15$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.25 (q, $J = 6.5$ Hz, 4H, NCH_2), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H, CH_2Br), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 30.4$ (CH_2Br), 32.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 41.4 (CH_2N); IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3440.8$ (NH), 1138–1311 (SO_2).

***N,N'*-bis(2-chloroethyl) Sulfamide 1b**

White solid, yield 85%, $R_f = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.45$ (q, $J = 5.8$ Hz, 4H, CH_2NH), 3.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H, CH_2Cl), 4.80 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 41.3$ (CH_2NH), 43.0 (CH_2Cl); IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3436.9$ (NH), 1138–1315 (SO_2); MS ESI⁺ (30 eV) m/z : 222.09 $[\text{M}+1]^+$, 65%.

Synthesis of 2a,b: General Procedure

A mixture of the respective *N,N'*-bis(halogeno) alkylsulfamide **1a** or **1b** (1 equivalent) and 3 equivalent of K_2CO_3 in 5 mL of acetone was stirred at room temperature for 3 h. From the resulting reaction mixture, the solvent was evaporated in vacuo. The product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to give pure **2a** or **2b** in 70–80% yield.

***N*-(3-bromopropyl) 1,2,6-Thiadiazinane 1,1-Dioxide 2a**

Yellow oil, yield 80%, $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.75$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-cycCH}_2$), 3.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycN}$), 3.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 3.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{Br} + \text{CH}_2\text{N}$), 4.50 (broad s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.3$ ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-cycCH}_2\text{N}$), 29.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 31.0 (CH_2Br), 46.5 (CH_2N), 43.1 (CH_2cycNH), 49.0 ($\text{CH}_2\text{-cycN}$).

***N*-(2-chloroethyl) 1,2,5-Thiadiazolidine 1,1-Dioxide 2b**

Yellow oil, yield 72%, $R_f = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.45$ (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 3.55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$, CH_2N), 3.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2Cl), 4.30 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 40.0$ (CH_2Cl), 45.2 ($\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 45.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 51.0 ($\text{CH}_2\text{-cycN}$); IR (CCl_4): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3298$ (NH), 1355–1150 (SO_2); MS ESI⁺ (30 eV) m/z : 185.3 $[\text{M}+1]^+$, 100%.

Michaelis-Arbuzov Reaction of 2a,b: General Procedure

Triethylphosphite (5 equivalent) was heated at 110°C under argon atmosphere and then the respective compound **2a** or **2b** (1 equivalent) was added. The mixture was refluxed for 6 h and the byproduct was removed by distillation. The residue was then purified by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.8/0.2) to give compounds **3a,b** and **4a,b** as yellow oils in good yields.

***N*-[(diethoxyphosphoryl)propyl] 1,2,6-Thiadiazinane 1,1-Dioxide 3a**

Yellow oil, yield 72%, $R_f = 0,51$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 1.70–1.95 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-cyc}$), 3.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2N), 3.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycN}$), 3.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 4.15 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 4.50 (broad s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.0$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 19.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}$), 21.3 ($\text{CH}_2\text{-cycNCH}_2$), 29.0 ($\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 43.1 ($\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 49.0 ($\text{CH}_2\text{-cycN}$), 49.6 (CH_2N), 62.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 49.3$.

***N*-[(diethoxyphosphoryl)ethyl] 1,2,5-Thiadiazolidine 1,1-Dioxide 3b**

Yellow oil, yield 70%, $R_f = 0,49$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30$ (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 3.25 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2N), 3.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycN}$), 3.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 3.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2N), 4.07 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 5.10 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.0$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 21.0 ($\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 27.0 (CH_2N), 45.0 ($\text{CH}_2\text{-cycNH}$), 51.0 ($\text{CH}_2\text{-cycN}$), 62.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3): 47.3; IR (CCl_4): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2305$ (NH), 1335–1170 (SO_2); MS ESI⁺ (30 eV) m/z : 287 [M+H].

Bis[2-(diethoxyphosphoryl)propylamino] Sulfone 4a

Yellow oil, yield 75%, $R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 1.75–1.95 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 3.10 (dt, $J = 6.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 4H, CH_2NH), 4.15 (m, 8H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 5.30 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.0$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 21.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}$), 29.0 ($\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 41.9 (CH_2NH), 62.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 49.4$.

Bis[2-(diethoxyphosphoryl)ethylamino] Sulfone 4b

Yellow oil, yield 68%, $R_f = 0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30$ (m, 12H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 1.90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 3.48 (dt, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 4H, CH_2NH), 4.10 (m, 8H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}$), 5.00 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.0$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 23.2 (CH_2NH), 23.5 ($\text{CH}_2\text{P} = \text{O}$), 62.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3): 48.1 ppm; IR (CCl_4): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3272$ (NH), 1393–1165 (SO_2); MS ESI⁺ (30 eV) m/z : 447 [M+23]⁺.

REFERENCES

- (a) Sparey, T.; Beher, D.; Best, J.; Biba, M.; Castro, J. L.; Clarke, E.; Hannam, J.; Harrison, T.; Lewis, H.; Madin, A.; Shearman, M.; Sohal, B.; Tsou, N.; Welch, C.; Wrigley, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4212–4216; (b) Benlifa, M.; Garcia Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J. M.; Wadouachi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2805–2808;
- (a) Muraglia, E.; Kinzel, O.; Gardelli, C.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pescatore, G.; Laufer, R.; Gonzalez-Paz, O.; Di Marco, A.; Fiore, F.; Monteagudo, E.; Fonsi, M.; Felock, P. J.; Rowley, M.; Summa, V. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 861–874; (b) Manku, S.; Allan, M.; Nguyen, N.; Ajamian, A.; Rodrigue, J.; Therrien, E.; Wang, J.; Guo, T.; Rahil, J.; Petschner, A. J.; Nicolescu, A.; Lefebvre, S.; Li, Z.; Fournel, M.; Besterman, J. M.; Deziel, R.; Wahhab, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1866–1870;

3. (a) Sikorski, J. A.; Logusch, E. W. Aliphatic carbon-phosphorus compounds as herbicides. In: R. Engel (Ed.), *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Marcel Dekker: New York, **1992**; pp. 739–805; (b) Eto, M. Phosphorus containing insecticides. In: R. Engel (Ed.), *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Marcel Dekker: New York, **1992**; pp. 807–873.
4. (a) Kalir, A.; Kalir, H. H. Biological activity of phosphonic and phosphinic acids. In: F. R. Hartley (Ed.), *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. 4; Wiley: New York, **1996**; pp. 767–780; (b) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349–367; (c) Fields, S. C. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 12237–12273; (d) Knowles, J. R.; Orr, G. A. *Biochem. J.* **1974**, *141*, 721–723; (e) Kim, C. U.; Misco, P. F.; Luh, B. Y.; Hitchcock, M. J. M.; Ghazzouli, I.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2286–2294; (f) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130.
5. (a) Nordqvist, A.; Nilsson, M. T.; Rottger, S.; Odell, L. R.; Krajewski, W. W.; Andersson, C. E.; Larhed, M.; Mowbray, S. L.; Karlen, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5501–5513; (b) Oishi, S.; Karki, R. G.; Kang, S. U.; Wang, X.; Worthy, K. M.; Bindu, L. K.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 764–772; (c) Cherrier, M.-P.; Clerc, F.; Commercon, A.; Mailliet, P.; Minoux, H.; Filoche-Romme, B. *US Patent 2005 0137171 A1*, **2005**; (d) Close, J.; Grimm, J.; Heidebrecht, R. W. Jr.; Kattar, S.; Miller, T. A.; Otte, K. M.; Peterson, S.; Siliphaivanh, P.; Tempest, P.; Wilson, K. J.; Witter, D. J. *WO Patent 2008010985 A2*, **2008** (e) Jokanovic, M. *Toxicol. Lett.* **2009**, *190*, 107–115.
6. (a) Sharma, D.; Nagpal, A.; Pakade, Y. B.; Katnoria, J. K. *Talanta* **2010**, *82*, 1077–1089; (b) Rickard, D. A. *J. Plant Nutr.* **2000**, *23*, 161–180; (c) Chen, J.; Duan, C.; Guan, Y. J. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2010**, *878*, 1216–1225; (d) Hosseini, S. H.; Khalkhali, R. A.; Noor, P. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1049–1053; (e) Kenawy, A.; Sharaf, M. *Alexandria Sci. Exch. J.* **2008**, *29*, 123–129.
7. (a) Tarasova, N. P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 300–305; (b) Johnson, N.; Hyde, N.; McMillan, J. *Spec. Chem.* **1996**, *16*, 68–70; (c) Singh, B. K. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 156–164; (d) Plesu, N.; Ilia, G.; Sfirloaga, P.; Iliescu, S. J. *Mater. Sci.* **2009**, *44*, 6437–6446.
8. (a) Warme, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 483–486; (b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, *10*, 301–320; (c) Mohamed, N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 683–691; (d) Aitken, R. A.; Karodia, N. Applications of phosphorus (III) and (V) compounds as reagents in synthesis. In: P. J. Murphy (Ed.), *Organophosphorus Reagents*; Oxford University Press: Oxford, **2004**; pp. 51–97 (e) Weber, L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 741–763; (f) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
9. Parker, M. H.; Smith-Swintosky, V. L.; McComsey, D. F.; Huang, Y.; Brenneman, D.; Klein, B.; Malatynska, E.; White, H. S.; Milewski, M.; Herb, M.; Finley, M. F. A.; Liu, Y.; Lubin, M. L.; Qin, N.; Iannucci, R.; Leclercq, L.; Cuyckens, F.; Reitz, A. B.; Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7528–7536.
10. Cano, C.; Paez, J. A.; Goya, P.; Serrano, A.; Pavon, J.; Rodriguez de Fonseca, F.; Suardiaz, M.; Martin, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *4889*–4895.
11. Lee, K.; Park, C. W.; Jung, W.-H.; Park, H. D.; Lee, S. H.; Chung, K. H.; Park, S. K.; Kwon, O. H.; Kang, M.; Park, D.-H.; Lee, S. K.; Kim, E. E.; Yoon, S. K.; Kim, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3612–3622.
12. Winum, J.-Y.; Toupet, L.; Barragan, V.; Dewynter, G.; Montero, J.-L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2939.
13. Parrish, C. A.; Adams, N. D.; Auger, K. R.; Burgess, J. L.; Carson, J. D.; Chaudhari, A. M.; Copeland, R. A.; Diamond, M. A.; Danatelli, C. A.; Duffy, K. J.; Faucette, L. F.; Finer, G. T.; Huffman, W. F.; Hugger, E. D.; Jackson, J. R.; Knight, S. D.; Luo, L.; Moore, M. L.; Newlander, K. A.; Ridgers, L. H.; Sakowicz, R.; Shaw, A. N.; Sung, C.-M. M.; Sutton, D.; Wood, K. W.; Zhang, S.-Y.; Zimmerman, M. N.; Dhanak, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4939–4952.
14. Muraglia, E.; Kinzel, O.; Gardelli, C.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pescatore, G.; Laufer, R.; Gonzalez-Paz, O.; Di Marco, A.; Fiore, F.; Monteagudo, E.; Fonsi, M.; Felock, P. J.; Rowley, M.; Summa, V. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 861–874.

15. Dow, R. L.; Paight, E. S.; Schneider, S. R.; Hadcock, J. R.; Hargrove, D. M.; Martin, K. A.; Maurer, T. S.; Nardone, N. A.; Tess, D. A.; Dasilva-Jardine, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3235–3240.
16. Cano, C.; Paez, J. A.; Goya, P.; Serrano, A.; Pavon, J.; Rodriguez de Fonseca, F.; Suardiaz, M.; Martin, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 4889–4895.